

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS OSMÓTICAS  
DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE METOPROLOL SUCCINATO**

**POR**

**QFB. MARIANA ROMERO GONZÁLEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

**ENERO, 2020**

**“DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS OSMÓTICAS DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA DE METOPROLOL SUCCINATO”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**  
**Presidente**

---

**DRA. PATRICIA CRISTINA ESQUIVEL FERRIÑO**  
**Secretaria**

---

**DR. VICTOR MANUEL ROSAS GARCÍA**  
**Vocal**

---

**DRA. MARÍA ELENA CANTÚ CÁRDENAS**  
**Sub-Directora de Posgrado**

**“DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS OSMÓTICAS DE  
LIBERACIÓN PROLONGADA DE METOPROLOL SUCCINATO”**

Revisión de la tesis:

---

**DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**  
Directora de tesis

---

**DRA. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO**  
Co-Directora de tesis

---

**DRA. PATRICIA CRISTINA ESQUIVEL FERRIÑO**  
Comité tutorial

---

**DR. VÍCTOR MANUEL ROSAS GARCÍA**  
Comité tutorial

---

**DRA. IVONNE ANTONIETA CAMACHO MORA**  
Comité tutorial

---

**DRA. MARÍA ELENA CANTÚ CÁRDENAS**  
Sub-Directora de Posgrado

## RESUMEN

**Mariana Romero González**

**Fecha de graduación:** Enero, 2020

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del estudio: DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS OSMÓTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE METOPROLOL SUCCINATO**

**Número de páginas: 112**

Candidato para el grado de Maestría en  
Ciencias con Orientación en Farmacia

**Área de Estudio:** Desarrollo de Tecnología Farmacéutica

**Propósito y método de estudio:** Diseñar bombas osmóticas de porosidad controlada de metoprolol succinato, con selección de excipientes basada en antecedentes bibliográficos; variando tipo de agente osmótico de acuerdo con la presión osmótica que generan, porcentaje de ganancia de peso por recubrimiento y porcentaje de agente formador de poros presente en el recubrimiento. Las tabletas núcleo se obtuvieron por compresión directa y se evaluaron a través de pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas. Se recubrieron por inmersión hasta obtener las ganancias de peso deseadas. Se realizaron perfiles de disolución *in vitro* utilizando como medios HCl 0.1 N y buffer de fosfatos pH 6.8, a  $37 \pm 0.5$  °C, con muestreos cada hora durante 24 horas y análisis por espectrofotometría UV-Vis. Finalmente, se analizaron los datos con el fin de conocer la cinética de liberación de principio activo.

**Contribuciones y conclusiones:** El metoprolol es un beta-bloqueador cardiosselectivo utilizado como tratamiento para la hipertensión arterial sistémica. La terapia con este fármaco es crónica y su tiempo de vida media es corto, por lo que suele administrarse repetidamente durante el día; llevando a incumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Todas las formulaciones obtenidas cumplieron con los criterios de calidad. Se obtuvieron bombas osmóticas de porosidad controlada que logran liberar alrededor de 80% de la dosis de 50 mg de metoprolol succinato, bajo una cinética de orden cero durante 24 horas; con lo cual se prueba la hipótesis planteada para el proyecto. De ser administradas, se disminuirá la frecuencia de administración, pudiendo reducirse a una sola vez durante el día; mejorando así, la adherencia al tratamiento por parte del paciente.

**FIRMA DEL ASESOR DE TESIS:**

**Dra. Sandra L. Gracia Vásquez**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primeramente a Dios, por iluminarme y darme fortaleza para empezar y seguir con este proyecto.

A CONACyT por los recursos económicos otorgados como beca de manutención y beca mixta durante mi estancia en el extranjero.

Al personal Directivo y Administrativo de la Facultad de Ciencias Químicas por brindarme todas las facilidades en estos años de formación académica.

A la Dra. Sandra L. Gracia Vásquez y a la Dra. Patricia González Barranco por su compromiso y apoyo para con este proyecto, y por orientarme con sus aportaciones durante el desarrollo de esta investigación.

A mi comité tutorial integrado por: la Dra. Patricia Esquivel Ferriño, la Dra. Ivonne Camacho Mora y el Dr. Víctor Manuel Rosas García, quienes brindaron aportaciones y sugerencias dentro de los seminarios de investigación, que contribuyeron al enriquecimiento de este trabajo desde diferentes perspectivas del área de la farmacia. A los maestros de posgrado que me compartieron sus conocimientos sobre cada materia impartida.

A la Dra. Ana Isabel Torres Suárez, al Dr. Damián Córdoba Díaz, a la Dra. Rosa del Carmen Milán Segovia por permitirme trabajar en sus laboratorios y aportar sus conocimientos a este proyecto durante las estancias de investigación realizadas.

A la Farmacia Universitaria y el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL, así como al Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, por permitirme hacer uso de sus instalaciones y equipos para parte experimental de este trabajo.

A los alumnos de servicio social de la farmacia y a los alumnos de licenciatura de la Facultad de Ciencias Químicas, UANL, por su ayuda durante el trabajo en el laboratorio.

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Ricardo y Elizabeth porque sin su apoyo incondicional y ejemplo, nunca hubiera llegado hasta aquí. Gracias por enseñarme que los límites los pongo yo misma y que siempre que me proponga algo lo puedo cumplir, a base de esfuerzo y trabajo.

A mi esposo, César, quien ha sido mi apoyo durante las dificultades que se presentaron en estos dos años. Gracias por no dejar que las adversidades me desanimaran y por siempre escucharme y darme ánimos. Por darme todo tu amor y cariño.

A mis hermanos, Ceci y Ricky, por motivarme a ser un buen ejemplo para ustedes, por enseñarme a querer incondicionalmente y por llenar mi vida de risas.

A toda mi familia por su cariño y apoyo.

A mis amigos de toda la vida, Vale, Pau, Carlos, Dany, Nora, Jonathan, Abraham, Fernando y Arturo por demostrarme el valor de la amistad, compartir mis logros y alegrías y apoyarme en los malos momentos.

A mis amigos de la farmacia, Tere, Felipe, Lalo y Karlita por ayudarme tanto en este tiempo, por todos sus consejos y los buenos momentos compartidos. Y a mis amigas de magistrales, Moni, Ángela, Alondra, Marifer, Giselle y Eloína por hacer mis días de trabajo más divertidos.

A todos los que me han inspirado en este camino.

## NOMENCLATURA

AC	Acetato de celulosa
Alfa	Nivel de significancia
atm	Atmósferas
BOPC	Bombas osmóticas de porosidad controlada
cm	Centímetro
cm <sup>-1</sup>	Unidad de longitud de onda
CMC	Celulosa microcristalina
CP	Concentración plasmática
CV	Coeficiente de variación
CYP2D6	Isoenzima 2D6 del complejo citocromo P450
DBP	Dibutil ftalato
DS	Desviación estándar
ECV	Enfermedad cardiovascular
EM	Estearato de magnesio
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
Eudragit RL PO	Polímero de ácido metacrílico RL
Eudragit RS PO	Polímero de ácido metacrílico RS
F	Estadístico para prueba Fisher
FRU	Fructosa

FTIR-ATR	Espectroscopía Infrarroja por Reflexión Total Atenuada
HCl	Ácido clorhídrico
HTAS	Hipertensión arterial sistémica
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
KCl	Cloruro de potasio
kg	Kilogramo
kp	Kilopondio
L	Litro
LI	Liberación inmediata
logP	Coeficiente de reparto
M	Molaridad
m/m	Masa/masa
m/v	Masa/volumen
MAN	Manitol
mg	Miligramo
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercurio
MT	Metoprolol tartrato
MS	Metoprolol succinato
n	Tamaño de muestra
N	Normalidad



NaCl	Cloruro de sodio
$\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	Fosfato trisódico
nm	Nanómetro
No.	Número
PEG 400	Polietilenglicol 400
pH	Potencial de hidrógeno
PVP	Polivinilpirrolidona
$R_2$	Coeficiente de correlación
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundo
SAC	Sacarosa
SLM	Sistemas de liberación modificada
SLP	Sistemas de liberación prolongada
SLR	Sistemas de liberación retardada
TC	Talco
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
Vs.	Versus
$^{\circ}\text{C}$	Grado Celsius
%Lib	Porcentaje liberado de principio activo
$\mu\text{g}$	Microgramo

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Administración oral de medicamentos .....	1
1.2. Formas orales de liberación inmediata .....	1
1.3. Sistemas de liberación modificada.....	2
1.3.1. Sistemas osmóticos .....	3
1.3.1.1 Bombas osmóticas de porosidad controlada .....	6
1.3.2 Liberación de orden cero .....	12
1.3.2.1 Modelo cinético.....	13
1.4 Elaboración de tabletas .....	14
1.4.1 Compresión directa y granulación vía húmeda.....	15
1.4.2 Evaluación de propiedades de flujo de los polvos .....	17
1.4.2.1 Ángulo de reposo .....	17
1.4.2.3 Densidad compactada .....	19
1.4.2.4 Medidas de compresibilidad de un polvo .....	20
1.4.3 Evaluación farmacotécnica de tabletas.....	21
1.4.3.1 Diámetro, altura y espesor .....	21
1.4.3.2 Dureza .....	21
1.4.3.3 Variación de peso.....	22
1.4.3.4 Uniformidad de dosis.....	22
1.4.3.5 Friabilidad .....	23
1.4.3.6 Desintegración.....	23
1.4.3.7 Estudio de disolución <i>in vitro</i> .....	24

1.5 Hipertensión arterial sistémica .....	26
1.6 Tratamientos de HTAS .....	27
1.7 Justificación.....	30
1.8 Antecedentes .....	31
1.9 Aportación científica.....	34
1.10 Hipótesis.....	35
1.11 Objetivos y metas .....	35
1.11.1 Objetivo general .....	35
1.11.2 Objetivos específicos .....	35
1.11.3 Metas.....	36
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	37
2.1 Materiales.....	37
2.2 Materia prima .....	38
2.3 Equipos e instrumentos .....	39
2.3.1 Ubicación de equipos.....	39
2.4 Metodología experimental .....	40
2.4.1 Selección de excipientes y formulación .....	40
2.4.2 Estudios de compatibilidad .....	40
2.4.3 Preparación de tabletas núcleo .....	41
2.4.4 Evaluación de parámetros de precompresión.....	41
2.4.4.1 Ángulo de reposo .....	41
2.4.4.2 Densidad aparente y densidad compactada .....	42
2.4.4.3 Índice de Carr e índice de Hausner .....	42
2.4.5 Método espectrofotométrico .....	43
2.4.5.1 Preparación de solución estándar .....	43
2.4.5.2 Barrido espectral .....	43
2.4.5.3 Curva de calibración.....	43

2.4.6 Evaluación de tabletas .....	44
2.4.6.1 Espesor.....	44
2.4.6.2 Dureza .....	44
2.4.6.3 Variación de peso.....	44
2.4.6.4 Friabilidad .....	45
2.4.6.5 Desintegración.....	45
2.4.6.6 Ensayo del contenido .....	45
2.4.6.7 Uniformidad de dosis.....	46
2.4.7 Recubrimiento de tabletas núcleo .....	46
2.4.8 Estudios de liberación <i>in vitro</i> .....	47
2.4.9 Determinación de la cinética de liberación.....	47
2.5 Disposición de los residuos generados.....	49
3. RESULTADOS .....	50
3.1 Análisis de materia prima .....	50
3.3 Parámetros de precompresión .....	64
3.4 Compresión directa.....	65
3.5 Método espectrofotométrico .....	66
3.6 Pruebas farmacotécnicas .....	67
3.7 Recubrimiento .....	72
3.8 Estudios de liberación <i>in vitro</i> .....	74
3.9 Cinética de liberación .....	88
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	89
4.1 Análisis de materia prima .....	89
4.2 Formulaciones.....	91
4.3 Pruebas farmacotécnicas .....	92
4.4 Recubrimiento .....	93
4.5 Perfiles de liberación .....	96

4.6 Cinética de liberación .....	101
5. CONCLUSIONES .....	103
6. BIBLIOGRAFÍA .....	106

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Mecanismo y diseño de diferentes sistemas osmóticos .....	5
2. Función y ejemplos de los componentes de las BOPC .....	8
3. Excipientes empleados en la formulación de tabletas .....	17
4. Ángulo de reposo y su correspondiente capacidad de flujo .....	19
5. Propiedades de flujo de los polvos .....	20
6. Características farmacocinéticas del metoprolol .....	30
7. Formulaciones propuestas .....	63
8. Recubrimiento propuesto para tabletas núcleo .....	64
9. Resultados de propiedades de flujo para tabletas núcleo .....	65
10. Espesor de tabletas núcleo .....	68
11. Dureza de tabletas núcleo.....	68
12. Friabilidad de tabletas núcleo .....	68
13. Tiempos de desintegración de las tabletas núcleo .....	69
14. Uniformidad de peso de las tabletas núcleo.....	70
15. Ensayo del contenido .....	71
16. Uniformidad de dosis.....	71
17. Pesos y espesor de diferentes formulaciones.....	73
18. Datos cinéticos de metoprolol succinato .....	88
19. Comparación de señales de infrarrojo para metoprolol succinato.....	90

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Gráfica comparativa CP vs. tiempo .....	3
2. BOPC antes y después de contacto con un ambiente acuoso.....	6
3. Ángulo de reposo.....	18
4. Estructura del metoprolol .....	29
5. Espectros infrarrojo de metoprolol succinato y agentes osmóticos.....	51
6. Espectros infrarrojo de excipientes empleados.....	54
7. Espectros infrarrojo de mezclas binarias MS y agentes osmóticos.....	56
8. Espectros infrarrojo de mezclas binarias de MS y excipientes.....	58
9. Espectros infrarrojo de las formulaciones propuestas .....	60
10. Espectro infrarrojo de mezcla 10:1 de MS y EM .....	61
11. Formulaciones de tabletas núcleo antes de recubrir .....	65
12. Barrido espectral de solución 10 µg/mL de MS estándar .....	66
13. Curva de calibración de MS estándar.....	67
14. Solución de recubrimiento.....	72
15. Tableta núcleo antes y después de recubrir.....	73
16. Perfil de liberación de formulación A1, B1 y C1 (n=3) .....	75
17. Unidades de prueba (A1, B1, C1) tras 24 h en disolución.....	76
18. Perfiles de liberación de formulación A2, B2 y C2 (n=6) .....	77
19. Unidades de prueba (A2, B2, C2) tras 24 h en disolución.....	78

20. BOPC antes y después del ensayo de liberación .....	79
21. Perfiles de liberación de formulación A3, B3 y C3 (n=6) .....	80
22. Unidades de prueba (A3, B3, C3) tras 24 h en disolución .....	81
23. Análisis de varianza A3, B3 y C3 a $\alpha$ de 0.05 .....	82
24. Liberación de A3 a diferentes velocidades de agitación .....	84
25. Análisis de varianza 50 rpm, 100 rpm y 150 rpm a $\alpha$ de 0.05 .....	85
26. A3 en medios con diferente concentración de NaCl .....	86
27. ANOVA 0 M NaCl, 1 M NaCl y 2 M NaCl a $\alpha$ de 0.05 .....	87
28. “ <i>Sticking</i> ” de formulaciones recubiertas en paila.....	94



## **CAPÍTULO I**

### **1. INTRODUCCIÓN**

#### **1.1. Administración oral de medicamentos**

La administración de medicamentos por vía oral es ampliamente aceptada por el paciente, no requiere una inyección a diferencia de otras vías como la intravenosa, intramuscular o subcutánea, por lo que la administración se realiza con mayor facilidad. Esta naturaleza no invasiva, los métodos económicos de manufactura y la larga duración del producto en anaquel hacen de la vía oral, la más común para la administración de fármacos (Rajabi-Siahboomi, Rane y Felton, 2013; Lin y Wong, 2017).

#### **1.2. Formas orales de liberación inmediata**

Las formas orales convencionales o de liberación inmediata (LI) están diseñadas para liberar todo el contenido de fármaco en un corto tiempo. El fármaco liberado se absorbe a lo largo del tracto gastrointestinal, la absorción está definida por la

disolución del fármaco en el fluido gastrointestinal y su permeabilidad a la pared intestinal (Lin y Wong, 2017). Cuando el fármaco es liberado de forma inmediata se originan variaciones en sus concentraciones, dadas por el predominio del proceso de absorción o la prevalencia de los procesos de metabolismo y/o excreción (Allen, Popovich y Ansel, 2011). Como consecuencia, los niveles plasmáticos del fármaco se mantienen en el rango terapéutico durante un breve tiempo, lo que resulta en una duración corta del efecto. Para obtener un desempeño terapéutico satisfactorio es necesario prescribir dosis múltiples de formulaciones de LI. Esta opción puede ser útil para tratamientos a corto plazo, pero no es deseable para el tratamiento de condiciones crónicas (Allen, Popovich y Ansel, 2011; Rajabi-Siahboomi, Rane y Felton, 2013).

### **1.3. Sistemas de liberación modificada**

Para reducir la frecuencia de dosis y las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas de principio activo se han desarrollado sistemas de liberación modificada (SLM) como alternativa a las formulaciones de LI. Estos buscan maximizar los beneficios terapéuticos del fármaco, minimizar efectos secundarios y mejorar el manejo general de la enfermedad. Se clasifican en sistemas de liberación retardada (SLR) y sistemas de liberación prolongada (SLP) (Rajabi-Siahboomi, Rane y Felton, 2013). Los SLR se diseñan para liberar el fármaco en un tiempo diferente a inmediatamente después de la administración. Por otra parte, el diseño de los SLP busca liberar el fármaco de manera controlada, a una

duración y tasa predeterminada para lograr mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco. En la figura 1 se muestran las concentraciones plasmáticas alcanzadas por sistemas de liberación convencional y prolongada, respectivamente (Allen, Popovich y Ansel, 2011; Rajabi-Siahboomi, Rane y Felton, 2013).

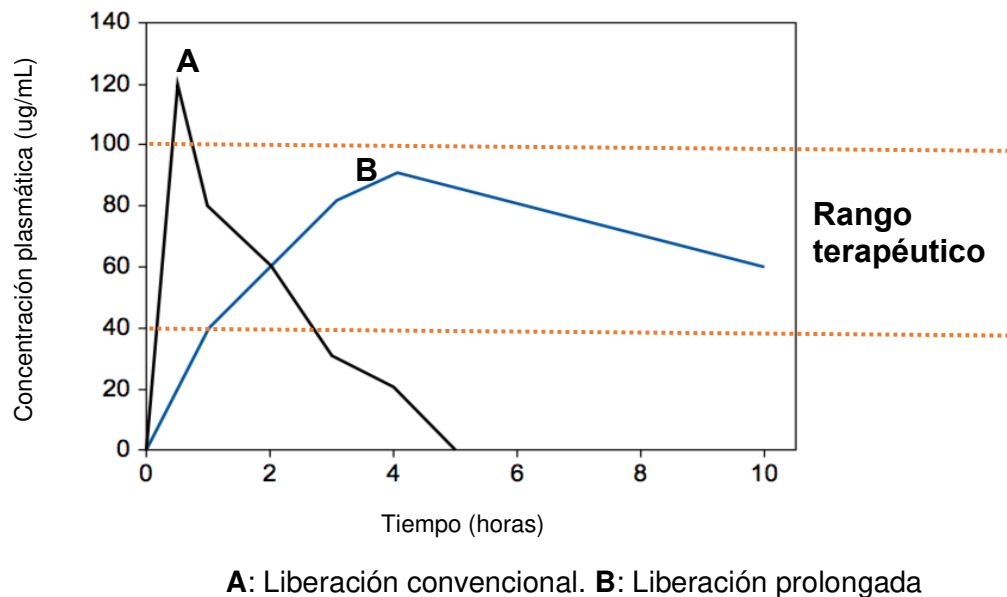


Figura 1. Gráfica comparativa CP vs. tiempo

### 1.3.1. Sistemas osmóticos

Entre los SLP están los sistemas osmóticos, que basan su funcionamiento en el principio de ósmosis, el cual se define como el movimiento espontáneo de agua de una solución con baja concentración de solutos a una de mayor concentración a través de una membrana selectivamente permeable (Patel y Yadav, 2018). La membrana permite el paso de agua pero no de moléculas de soluto o iones. Este paso de agua está dado por una diferencia en la presión osmótica a través de la

membrana que a su vez es producto de la diferencia de concentración de soluto en ambos lados (Syed et al., 2015).

Generalmente los sistemas osmóticos consisten en una tableta núcleo que contiene el fármaco, un agente osmótico junto con otros excipientes, y el recubrimiento de membrana semipermeable (Patel y Yadav, 2018). Debido a que el recubrimiento es solo permeable al agua, la penetración inicial de agua permite la disolución de los componentes de la tableta núcleo que genera una diferencia de presión osmótica a través de la membrana (Syed et al., 2015; Patel y Yadav, 2018).

Los sistemas osmóticos permiten una liberación del fármaco independiente de la concentración, por lo que es posible lograr la acción del fármaco en una tasa predeterminada por medio del mantenimiento de una concentración relativamente constante de principio activo que permite minimizar efectos secundarios (Allen, Popovich y Ansel, 2011; Sahoo et al., 2015; Syed et al., 2015).

Existen diferentes tipos de sistemas osmóticos, los más representativos se describen en la Tabla 1 (Ajay-Babu et al., 2010; Syed et al., 2015; Syed, et al., 2016):

Tabla 1.  
Mecanismo y diseño de diferentes sistemas osmóticos

Sistema osmótico	Diseño de la forma de dosificación		Mecanismo
	Núcleo	Recubrimiento	
Bombas osmóticas monocompartimentales			
Bomba osmótica elemental	Fármaco y agentes osmóticos	Membrana semipermeable con orificio de salida	El agua penetra formando una solución saturada de fármaco dentro del núcleo, la liberación se da en una tasa controlada a través del orificio de salida
Bombas osmóticas multicompartimentales			
Bomba osmótica push-pull	Capa 1: Fármaco y agentes osmóticos	Membrana semipermeable con orificio de salida	Al entrar en contacto con el medio acuoso, el agente osmótico polimérico se hincha y empuja la capa de fármaco, liberándolo por el orificio de salida
	Capa 2: Agentes osmóticos poliméricos		
Bomba osmótica tipo sándwich	Capa intermedia: Capa de empuje	Membrana semipermeable con dos orificios de salida	La capa intermedia se hincha al entrar en contacto con el agua, liberando el fármaco por ambos orificios de salida
	Dos capas externas: Llevan el fármaco		
Tipos específicos			
Bomba osmótica de porosidad controlada	Fármaco y agentes osmóticos	Membrana semipermeable que contiene agentes formadores de poros (solubles en agua)	Los orificios de salida se forman al entrar en contacto con el medio acuoso, ya que los agentes formadores de poros se disuelven en agua. El agua difunde al núcleo, creando el gradiente osmótico que controla la liberación del fármaco
Bomba osmótica monolítica	Dispersión de agente soluble en agua y matriz polimérica. El fármaco se encuentra encapsulado por la matriz polimérica		Cuando el sistema entra en contacto con el medio acuoso, el agua es embebida por la forma farmacéutica, rompiendo la matriz polimérica y consecuentemente, liberando el fármaco
Sistema osmótico oral líquido	Capa 1: Contiene al fármaco líquido Capa 2: De empuje. Con polímeros osmóticos	Membrana semipermeable con un orificio de salida	Al entrar en contacto con el medio acuoso, el agua pasa por la membrana semipermeable, se expande el polímero osmótico generando una presión hidrostática que da la fuerza necesaria para la liberación del fármaco a través del orificio de salida

### 1.3.1.1 Bombas osmóticas de porosidad controlada

Las bombas osmóticas de porosidad controlada (BOPC) son un tipo de sistema osmótico. Consisten en un núcleo conformado por el fármaco y un agente osmótico u osmógeno; la tableta está rodeada por una membrana semipermeable a la cual se le añaden agentes lixiviables formadores de poros, que en contacto con un medio acuoso se disuelven y permiten la formación de microporos en la membrana, como se esquematiza en la figura 2 (Ajay-Babu et al., 2010). Después de la formación de poros, la membrana se vuelve más permeable al agua y a solutos, de manera que el fármaco puede liberarse por medio de ellos (Shahi et al., 2012; Syed et al., 2015).

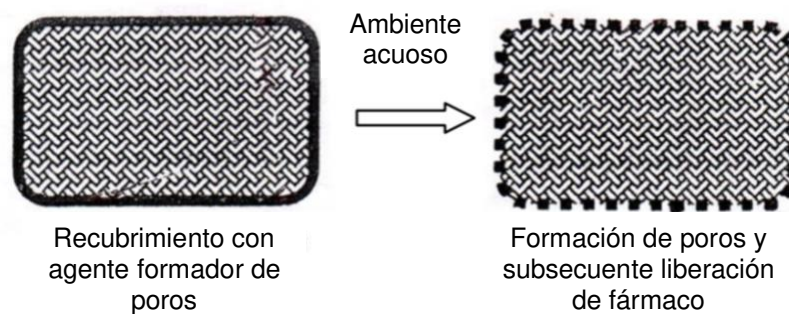


Figura 2. BOPC antes y después de contacto con un ambiente acuoso

En cualquier sistema osmótico se genera una diferencia de presión osmótica a través de la membrana, así que, conforme el agua difunde hacia la tableta núcleo, el agua embebida crea una diferencia de presión hidrostática a través de la membrana que potencia el paso de la solución a través de los poros formados en el recubrimiento (Patel y Yadav, 2018).

De acuerdo con este mecanismo la tasa de liberación del principio activo es constante siempre que el gradiente de presión osmótica se mantenga a través de la membrana semipermeable y la permeabilidad de la membrana se mantenga constante (Syed et al., 2015). Entonces, la liberación depende de factores como la permeabilidad de la membrana semipermeable, la presión osmótica del núcleo, la solubilidad del fármaco en el núcleo, el grosor y superficie total de la cubierta, así como de la proporción de componentes lixiviables en la cubierta (Sahoo et al., 2015; Syed et al., 2015).

La tasa de entrada de agua está dada por la siguiente expresión (ecuación 1):

$$\frac{dv}{dt} = \frac{kA}{h}(d\pi - dp) \quad (1)$$

donde  $\frac{dv}{dt}$  es la tasa de entrada de agua,  $k$  y  $A$  son la permeabilidad de la membrana y la superficie total de la membrana respectivamente,  $h$  es el grosor de la membrana,  $d\pi$  y  $dp$  son la diferencia de presión osmótica y la diferencia de presión hidrostática entre el interior y exterior de la membrana, respectivamente (Sahoo et al., 2015; Syed et al., 2015).

La cinética de liberación de las BOPC es de orden cero, es decir, es independiente de la cantidad de fármaco contenido en el núcleo, así como de las condiciones fisiológicas y del pH gástrico. Como consecuencia, la tasa de entrega de fármaco es predecible y programable, además de mostrar un alto grado de

correlación *in vitro-in vivo* (Ajay-Babu et al., 2010). Otras ventajas de estos sistemas osmóticos son la reducción de la irritación gástrica porque la liberación del fármaco es desde toda la superficie y no de un orificio de salida específico, además de la sencillez con que se pueden producir a gran escala (Sahoo et al., 2015). Sin embargo, también presentan algunas desventajas como el alto costo de preparación, la falta de terapia de rescate en caso de efectos adversos inesperados, y complicaciones en el proceso de cobertura que pueden afectar la liberación del fármaco (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015).

Los componentes básicos de las BOPC se muestran en la Tabla 2 (Sahoo et al., 2015; Syed et al., 2015).

Tabla 2.  
Función y ejemplos de los componentes de las BOPC

Componente	Función	Ejemplos
<b>Fármaco</b>	Principio activo.	Fármaco de vida media de 2-6 horas, usado para terapia prolongada.
<b>Agente osmótico/ osmógeno</b>	Mantener gradiente de concentración a través de la membrana y crear fuerza de empuje.	Sales, polímeros orgánicos, carbohidratos, etc.
<b>Membrana semipermeable</b>	Permear agua y retener fármaco y excipientes. Mantener la integridad dimensional.	Acetato de celulosa, Eudragits, etc.
<b>Agente formador de poros</b>	Formar estructura microporosa en la membrana por lixiviación.	Sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, carbohidratos, etc.
<b>Plastificante</b>	Aumentar flexibilidad y permeabilidad de los fluidos.	Ftalatos, polietilenglicoles, glicolatos, triacetin, citratos, acetatos, etc.
<b>Solvente de recubrimiento</b>	Solubilizar completamente los componentes del recubrimiento.	Isopropanol, etanol, metanol, butanol, acetona, acetato de etilo, mezclas de éstos, etc.



Conforme el agua permea al núcleo de la bomba osmótica, los agentes osmóticos se disuelven aumentando la presión osmótica en el núcleo. Crean una fuerza de empuje que permite la liberación del fármaco. Los agentes osmóticos generan presiones osmóticas de 8 atm a 500 atm que producen altos flujos de agua a través de la membrana semipermeable (Sahoo et al., 2015; Syed et al., 2015).

Existen diferentes tipos de agentes osmóticos y éstos suelen combinarse entre sí para alcanzar una presión osmótica óptima dentro del sistema (Patel y Yadav, 2018). En esta clasificación se encuentran sales solubles en agua, polímeros orgánicos, carbohidratos, aminoácidos hidrosolubles, sales hidrosolubles de ácidos orgánicos (Sahoo et al., 2015). A continuación se describen tres de los carbohidratos usados como agentes osmóticos.

- **Manitol:** Es un alcohol hexahídrico que se obtiene por hidrogenación de la manosa. Es un polvo blanco cristalino sin olor, sus partículas poseen buenas propiedades de flujo. Tiene un sabor tan dulce como la glucosa (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009). Como agente osmótico tiene una presión osmótica de 38 atm, es decir, es de baja presión osmótica (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015).
- **Sacarosa:** Es un azúcar obtenido de la remolacha y caña de azúcar. Son cristales sin color ni olor pero de sabor dulce, también puede encontrarse como un polvo blanco. En su forma cristalina presenta flujo libre y como polvo es un sólido cohesivo (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009). La mezcla 1:1 de manitol y sacarosa tiene una presión osmótica media de 130 atm (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015).

- Fructosa: Es un azúcar se encuentra en forma de polvo blanco cristalino o cristales transparentes sin olor. En ambas formas posee un sabor muy dulce, por lo que suele emplearse para enmascarar malos sabores en diversas formas farmacéuticas (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009). Se usa como un agente osmótico por su alta presión osmótica, de 355 atm (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015).

La membrana semipermeable es una membrana que es impermeable al fármaco y otros excipientes en la tableta núcleo. Debe ser inerte y mantener su integridad dimensional para proveer una presión osmótica constante para la liberación del fármaco durante la vida útil de la BOPC (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015). Es un componente clave para cualquier formulación de liberación osmótica. Cualquier polímero que sea permeable al agua pero impermeable al fármaco y excipientes puede fungir como recubrimiento de las BOPC (Patel y Yadav, 2018).

Algunos ejemplos de materiales poliméricos que forman este tipo de membranas son los ésteres de celulosa como el acetato de celulosa (AC), acetato butirato de celulosa, triacetato de celulosa, etil celulosa y Eudragits (Ajay-Babu et al., 2010). El acetato de celulosa se encuentra en forma de polvo, pellets u hojuelas blancas e higroscópicas. No tiene olor ni sabor y puede tener un ligero olor a ácido acético. De manera general el acetato de celulosa es soluble en mezclas de acetona-agua, de diclorometano-etanol, de dimetil formamida y en dioxano (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009).

Los agentes formadores de poros son componentes hidrosolubles que juegan un rol importante en la liberación controlada del fármaco a partir de las BOPC (Ajay-Babu et al., 2010). Se agregan al recubrimiento para que cuando la BOPC entre en contacto con el agua estos componentes sean lixiviados formando una estructura microporosa *in situ*, entonces la liberación del fármaco ocurre a través de los poros formados. La liberación está controlada por el proceso de ósmosis (Ajay-Babu et al., 2010; Sahoo et al., 2015).

Los agentes formadores de poros pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. Ejemplos de ellos son sales de metales alcalinos como cloruro de sodio o cloruro de potasio, sales de metales alcalinotérreos como cloruro de calcio o nitrato de calcio y carbohidratos como glucosa, sacarosa, fructosa, manitol o sorbitol (Sahoo et al., 2015; Patel y Yadav, 2018). El sorbitol es un alcohol hexahídrico relacionado a la manosa e isomérico con el manitol. Se encuentra como un polvo blanco sin olor, sin color, higroscópico y cristalino. Es soluble en agua, ligeramente soluble en metanol y prácticamente insoluble en cloroformo y éter (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009).

Los plastificantes se añaden a la capa de recubrimiento para aumentar la flexibilidad y permeabilidad a los fluidos. Los rangos de plastificante o mezclas de estos suelen ser de entre 0.01 y 50 partes por 100 partes de material formador de recubrimiento (Patel y Yadav, 2018). Los ejemplos de plastificantes son

ftalatos (dibencil, dihexil, dibutil, butil, octil), citratos, acetatos, propionatos, glicolatos, benzoatos, etc. (Sahoo et al., 2015).

El dibutilftalato se usa ampliamente como plastificante en recubrimientos de formas farmacéuticas. Se encuentra como un líquido viscoso de color ligeramente amarillo. Suele tener una consistencia oleosa y carece de olor. Es muy soluble en acetona, benceno, etanol (95%) y éter, en agua presenta una solubilidad de 1 parte en 2500 partes de agua a 20 °C (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009).

Los solventes de recubrimiento se usan para formar soluciones poliméricas para recubrir las tabletas núcleo del dispositivo osmótico. Pueden ser orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de ellos son cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tetracloruro de carbono, agua, etc. (Sahoo et al., 2015). La acetona posee un bajo punto de ebullición de 56.2 °C y un punto de fusión de -94.3 °C, es soluble en agua y en etanol (Rowe, Sheskey y Quinn, 2009).

### **1.3.2 Liberación de orden cero**

Los sistemas osmóticos se caracterizan por lograr una liberación del principio activo de orden cero, refiriéndose a que la tasa de liberación es constante durante todo el tiempo de liberación (Zhao et al., 2017). Este tipo de cinética lleva en principio, al mejor control de los niveles plasmáticos del principio activo y tiene

como ventajas la reducción en la frecuencia de administración del medicamento y por tanto la mejora en el apego al tratamiento por parte del paciente (Gokhale, 2014; Zhao et al., 2017).

La liberación de orden cero se puede lograr recubriendo las tabletas núcleo con un polímero de membrana que sea permeable al agua y que permita solo la salida del principio activo. Cuando el núcleo se hidrata por la presencia de líquido en el tracto gastrointestinal, el fármaco se disuelve hasta saturación. De esta manera, el núcleo sirve como un reservorio concentrado de fármaco. La liberación ocurre cuando el principio activo sale de la membrana y difunde al fluido gastrointestinal (Gokhale, 2014).

### **1.3.2.1 Modelo cinético**

La ecuación 2 describe la cinética de liberación de orden cero:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2)$$

donde  $Q_t$  es la cantidad acumulada de fármaco liberado,  $Q_0$  la cantidad inicial de fármaco en solución (suele ser igual a cero),  $K_0$  es la constante de liberación de orden cero y  $t$  es el tiempo al cual se mide o calcula la liberación de principio activo (Gokhale, 2014; Lowalekar y Chauhan, 2016).

Del gráfico de los datos obtenidos de la cantidad liberada del principio activo contra el tiempo, se obtiene la pendiente cuyo valor es igual a  $K_0$  y el coeficiente

de correlación provee la información necesaria para determinar si la liberación de principio activo sigue una cinética de orden cero o no (Gouda et al., 2017).

#### **1.4 Elaboración de tabletas**

Sin importar el método empleado para la manufactura de tabletas, éstas deben alcanzar ciertos estándares físicos y biológicos. Una tableta aceptable debe (Bandelin, 2002):

- Ser lo suficientemente fuerte y resistente al impacto al que puede exponerse en los procesos de manufactura, empaque, embarque, uso, etc. Esta propiedad se evalúa en las pruebas de dureza y friabilidad.
- Poseer peso uniforme, tanto en peso de la tableta como en contenido de las tabletas individuales. Esto se mide por la prueba de variación de peso y uniformidad de contenido.
- El contenido de principio activo debe estar disponible para su absorción. Para medir esta propiedad se llevan a cabo dos pruebas, la de desintegración y la de disolución.
- Tener apariencia elegante, además de forma, color y otras marcas necesarias para identificarlas.
- Mantener sus atributos funcionales, que incluyen estabilidad y eficacia del principio activo.

#### **1.4.1 Compresión directa y granulación vía húmeda**

La técnica de elaboración de tabletas por compresión directa se realiza en dos pasos sencillos de mezclado y compresión. Los excipientes empleados en compresión directa son directamente compresibles por sí mismos y pueden mezclarse con una gran cantidad de principios activos. Muchos de ellos son multifuncionales, dependiendo de la concentración a la que se empleen (Jivraj, Martini y Thomson, 2000; Eraga et al., 2015).

Posee ventajas sobre la técnica por granulación húmeda. Entre éstas se presentan el menor requerimiento de operaciones unitarias para la compactación, la disminución de problemas de estabilidad de los principios activos por calentamiento y/o humedad y el uso de una menor cantidad de excipientes (Jivraj, Martini y Thomson, 2000; Chen, Aburub y Sun, 2019). Sin embargo, en los casos en que la mezcla del principio activo y excipientes no posee el grado de fluidez y compresibilidad adecuado será necesario un proceso de granulación (Eraga et al., 2015).

La granulación involucra la aglomeración de partículas finas a partículas de mayor tamaño, llamadas gránulos. Los gránulos poseen propiedades controladas de fuerza, porosidad, flujo, compresibilidad, densidad aparente y distribución de tamaño de partículas (Suresh et al., 2017). El proceso de granulación puede clasificarse en granulación húmeda y granulación seca, dependiendo de si se usa o no un aglutinante líquido en el proceso (Burggraeve et al., 2013; Suresh et al.,

2017). En la granulación húmeda se incorpora el aglutinante líquido a las partículas de polvo agitadas para formar una masa húmeda unida por fuerzas capilares y viscosas. El solvente se elimina por evaporación en la fase de secado, estableciéndose enlaces permanentes entre las partículas (Burggraeve et al., 2013).

La principal ventaja de la granulación húmeda es el enmascaramiento de las malas propiedades de flujo y compresibilidad de principios activos, por su incorporación a un gránulo. Además, por este método es posible formular tabletas con mayor proporción de principio activo y lograr un mejor control de la uniformidad de contenido (Jivraj, Martini y Thomson, 2000; Faure, York y Rowe, 2001).

En la Tabla 3 se enlistan y ejemplifican los tipos de excipientes utilizados para formular tabletas (Haywood y Glass, 2011; Varma, 2016).



Tabla 3.  
Excipientes empleados en la formulación de tabletas

Excipiente	Función	Ejemplo
<b>Diluyentes</b>	Sirven para completar el volumen de la tableta y que sea adecuado para la producción	Lactosa, celulosa microcristalina, sorbitol, polivinil pirrolidona K30
<b>Aglutinantes</b>	Proveen fuerza cohesiva a los polvos. Se usan en granulación	Gelatina, glucosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio, derivados de celulosa
<b>Lubricantes</b>	Reducen la fricción entre los polvos y ayudan a la liberación de la tableta a los punzones	Estearato de magnesio, talco, lauril sulfato de sodio, benzoato de sodio
<b>Deslizantes</b>	Disminuyen la fricción entre partículas, favoreciendo el libre flujo de las mismas	Dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, talco
<b>Antiadherentes</b>	Previenen la adhesión del material de la tableta a los punzones	Talco
<b>Colorantes</b>	Mejoran la aceptación por parte del paciente, ayudan en la identificación y aumentan la estabilidad de principios activos sensibles a la luz	Óxidos de hierro, lacas de aluminio
<b>Recubrimientos y películas</b>	Protegen a la tableta del ambiente, aumentan la fuerza mecánica, enmascaran sabores y olores. Pueden usarse para modificar la liberación del principio activo	Polímeros como acetato de celulosa

## 1.4.2 Evaluación de propiedades de flujo de los polvos

### 1.4.2.1 Ángulo de reposo

La capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento entre las partículas (FEUM, 2018). El ángulo de reposo ( $\theta$ ) es una manifestación de esta fricción interparticular y se define como el ángulo del triángulo isósceles que tiene la misma superficie que el cúmulo formado por la mezcla de polvos. El triángulo isósceles corresponde a la forma

ideal del cúmulo (Sahoo et al., 2015). El ángulo de reposo está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de las partículas de polvo (FEUM, 2018). Para calcular el ángulo de reposo se usa la ecuación 3:

$$\theta = \tan^{-1} \left( \frac{2h}{d} \right) \quad (3)$$

Donde  $\theta$  es el ángulo de reposo,  $h$  es la altura del cono y  $d$  es el diámetro de la base del cono. En la figura 3 se muestran gráficamente los parámetros a determinar.

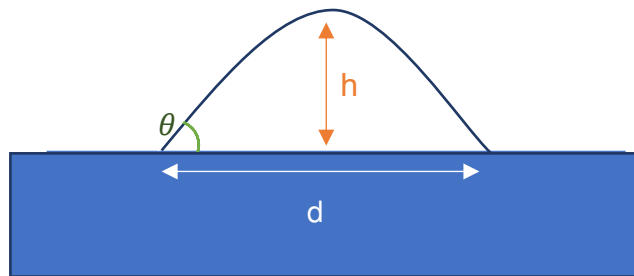


Figura 3. Ángulo de reposo

En la Tabla 4 se clasifican las capacidades de flujo de las mezclas de acuerdo a su resultado de ángulo de reposo.

Tabla 4.  
Ángulo de reposo y su correspondiente capacidad de flujo

Ángulo de reposo ( $\theta$ )	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

#### 1.4.2.2 Densidad aparente

Se conoce como la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, por lo que incluye el volumen de espacio vacío entre las partículas. Depende de la densidad y de la distribución espacial de las partículas (FEUM, 2018).

#### 1.4.2.3 Densidad compactada

Es la relación de la masa de la muestra de polvo y su volumen después de golpear mecánicamente el recipiente que contiene la muestra. Se reduce el volumen ocupado por el espacio vacío entre las partículas por el asentamiento mecánico (FEUM, 2018).

#### 1.4.2.4 Medidas de compresibilidad de un polvo

Una comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada puede proporcionar una medida de la importancia relativa de las interacciones en un polvo sobre el flujo de éste. Este tipo de comparación suele usarse como índice de la capacidad del flujo del polvo, por ejemplo el índice de Carr (porcentaje de compresibilidad) o el índice de Hausner (FEUM, 2018).

Estos índices expresan qué tan propensos son los polvos a la compresión, permitiendo evaluar la importancia relativa de las interacciones entre las partículas (FEUM, 2018); se especifican en la Tabla 5.

Tabla 5.  
Propiedades de flujo de los polvos

Índice de Carr (% compresibilidad)	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5-11	Excelentes	1.00 - 1.11
12-17	Buenas	1.12 - 1.18
18-22	Aceptables	1.19 - 1.34
26-31	Pobres	1.35 - 1.45
35-38	Muy pobres	1.46 – 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

En un polvo con flujo libre las interacciones entre partículas no son tan relevantes por lo que la densidad aparente y la densidad compactada tienen valores cercanos. De manera contraria, cuando el polvo tiene baja fluidez es porque las interacciones entre partículas son mayores (FEUM, 2018).

### **1.4.3 Evaluación farmacotécnica de tabletas**

Las formas farmacéuticas sólidas, como las tabletas, son sometidas a las pruebas farmacotécnicas pertinentes para asegurar la calidad de los lotes producidos y determinar si el lote se aprueba, rechaza o reprocesa.

#### **1.4.3.1 Diámetro, altura y espesor**

Son propiedades que repercuten directamente sobre el peso de las tabletas. La variación en el espesor puede darse por problemas en el llenado de la matriz y la variación máxima permitida es de  $\pm 5.0\%$  (Rudnic y Schwartz, 2005; FEUM, 2018).

#### **1.4.3.2 Dureza**

Es una medida de la fuerza de tensión requerida para producir la ruptura de la tableta. Las tabletas requieren una dureza mayor a 4.0 kilopondios para resistir la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Es importante regular la presión y la velocidad de compresión durante el proceso de manufactura (Rudnic y Schwartz, 2005; FEUM, 2018).

#### **1.4.3.3 Variación de peso**

La variación de peso entre tabletas puede deberse a problemas como mal aseo de los punzones, ajuste inadecuado del punzón inferior, exceso de velocidad de compresión, humedad del polvo, mal flujo del polvo por tamaño y forma irregular de las partículas, entre otras. Es importante que de 20 tabletas, no más de dos tabletas queden por fuera del límite de 5% y ninguna difiera en más del 10% (Rudnic y Schwartz, 2005; FEUM, 2018).

#### **1.4.3.4 Uniformidad de dosis**

La uniformidad de dosis depende principalmente de la distribución homogénea del fármaco en la mezcla de polvos, la segregación del polvo o granulado durante los procesos de manufactura y de la variación de peso de la tableta (FEUM, 2018). De acuerdo a la Farmacopea Mexicana la uniformidad de dosis puede analizarse mediante dos métodos, el de variación de masa o el de uniformidad de contenido:

- Variación de masa: Para tabletas recubiertas por películas, con una dosis mayor o igual a 25 mg de fármaco y que éste represente más del 25% de la formulación.
- Uniformidad de contenido: En el caso de tabletas con recubrimiento de película, con dosis menor a 25 mg y que represente menos del 25% de los componentes de la formulación.

Se debe realizar alguno de estos métodos para garantizar que la cantidad de fármaco presente en la etiqueta es la que se encuentra en la formulación, esto asegura que se pueden alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas para que el fármaco ejerza un efecto terapéutico (FEUM, 2018).

#### **1.4.3.5 Friabilidad**

Es una forma de medir la capacidad de las tabletas de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Refleja la fuerza de unión intra e inter partículas dentro de la tableta. Los defectos resultantes de una alta friabilidad pueden ocasionar problemas en la uniformidad de dosis de las tabletas, además de empeorar su aspecto y disminuir la aceptación por parte del paciente. La máxima pérdida de peso aceptable después del ensayo es de 1% (FEUM, 2018).

#### **1.4.3.6 Desintegración**

Este método se basa en el tiempo que le toma a una tableta desintegrarse por completo en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones preestablecidas. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles, residuos del recubrimiento o una masa suave palpable (FEUM, 2018).

#### **1.4.3.7 Estudio de disolución *in vitro***

Es un método que se realiza con el fin de medir la liberación del principio activo contenido en la forma de dosificación y su disolución en medio empleado para la prueba. Se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución de tabletas que lo establecen en la monografía individual (FEUM, 2018). Esta metodología se emplea además, para la evaluación de la cinética de liberación de sistemas de liberación prolongada. La disolución del principio activo es necesaria para la absorción cuando se administra por vía oral. Se sabe que la liberación *in vitro* depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes y de la tecnología usada para su formulación (Jung Cook et al., 2012).

La prueba de disolución se realiza bajo condiciones controladas de temperatura, velocidad de agitación, volumen y tipo de medio de disolución. Las velocidades de agitación más comunes son 50, 75 y 100 revoluciones por minuto (rpm), se controla desde el aparato de disolución o disolutor. Los disolutores constan de un baño de agua constituido por un vaso cilíndrico, un eje transmisor y un regulador de velocidad de rotación, además poseen un artefacto agitador. Dependiendo del tipo de agitador se pueden dividir en dos los aparatos disolutores (FEUM, 2018):

- Aparato 1: Tiene una canastilla de acero inoxidable, dentro de ésta se coloca la tableta y la canastilla gira de forma concéntrica al eje del vaso



durante la rotación. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe ser constante de  $25 \pm 2.0$  mm durante la prueba (FEUM, 2018).

- Aparato 2: Tiene una paleta o propela, es decir, una hélice agitadora de  $4 \pm 1$  mm de espesor y de  $19 \pm 0.5$  mm de alto. Durante la prueba se debe mantener una distancia de  $25 \pm 2.0$  mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso (FEUM, 2018).

El aparato de disolución debe colocarse en una superficie plana y sólida, alejada de fuentes de vibración. Es requisito revisar los vasos para verificar que no estén rayados o rotos, también deben revisarse canastillas o paletas, y se colocan a una distancia medida del fondo para evitar que rayen los vasos. Los medios de disolución pueden incluir agua purificada, solución ácido clorhídrico 0.1 N, soluciones amortiguadoras de pH (1.2, 4.5 y 6.8), fluidos gástricos o intestinales simulados (con o sin enzimas) y soluciones con tensoactivo (FEUM, 2018).

Es importante verificar pH, temperatura y otras variables que se especifiquen en la monografía individual del producto que se vaya a analizar; así como emplear el volumen que se especifique medido con exactitud  $\pm 1\%$  a temperatura ambiente. El medio de disolución debe estar desgasificado, por calentamiento del medio a  $45^\circ\text{C}$ , filtración al vacío o agitación vigorosa. (FEUM, 2018).

## **1.5 Hipertensión arterial sistémica**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa primaria de muerte en el mundo. En 2012, el 31% de todas las muertes registradas mundialmente fueron atribuidas a ECV (17.5 millones de defunciones) (Rosas-Peralta et al., 2017). Para México, en 2013 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) informó 113,240 defunciones, una muerte cada 4.5 minutos por ECV. La hipertensión arterial sistémica (HTAS) es el principal factor de riesgo cardiovascular (Rosas-Peralta et al., 2017; Organización Mundial de la Salud, 2018).

La HTAS se define como una presión sistólica mayor o igual a 130 mmHg sobre una presión diastólica mayor o igual a 80 mmHg (Organización Mundial de la Salud, 2019). A largo plazo puede desencadenar enfermedad de arterias coronarias, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica, pérdida de visión, insuficiencia renal crónica, etc. Entre el 16 y 37% de la población mundial se ve afectada por HTAS, de los cuales cada año mueren aproximadamente 1.5 a 5% (Yong et al., 2017). Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016, el 25.5% de los adultos en México son hipertensos, de éstos solamente el 60% tiene conocimiento sobre su padecimiento. De las personas con conocimiento previo de su hipertensión el 79.3% está bajo un tratamiento farmacológico, pero solo el 58.7% cuenta con un control adecuado (ENSANUT 2016; Rosas-Peralta et al., 2017; Yong et al., 2017).

## **1.6 Tratamientos de HTAS**

A todos los pacientes diagnosticados con hipertensión se les prescriben modificaciones de estilo de vida, como pérdida de peso, reducción de la ingesta de sal, aumento de la actividad física y moderación del consumo de alcohol. La terapia farmacológica va dirigida hacia la regulación del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, también puede dirigirse hacia la regulación del volumen de líquido intravascular. Los fármacos antihipertensivos buscan alcanzar la presión sanguínea deseada de 130/80 mmHg o menor, se dividen en diuréticos, que eliminan sodio y disminuyen el volumen sanguíneo; agentes simpaticolíticos, que disminuyen la resistencia vascular periférica e inhiben la función cardiaca; vasodilatadores directos, que relajan el músculo liso vascular, dilatando los vasos sanguíneos; y fármacos que suprimen la producción o acción de la angiotensina que aminoran la resistencia vascular periférica y el volumen sanguíneo (Benowitz, 2013; Saseen y Maclaughlin, 2017).

Los beta bloqueadores son un grupo de fármacos que pertenece a los agentes simpaticolíticos. Actúan bloqueando la interacción de la noradrenalina y adrenalina con los receptores beta adrenérgicos, suprimiendo los efectos cronotrópico e inotrópico positivos de las catecolaminas sobre el corazón, de modo que disminuyen la frecuencia y contractilidad cardiaca. Por esta razón se usan como tratamiento para la isquemia cardiaca e hipertensión arterial sistémica (Ladage et al., 2013; Michel y Hoffman, 2017).

Los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos se encuentran distribuidos en el cuerpo, pero se concentran de forma diferente en ciertos órganos y tejidos. Los beta-1 predominan en el corazón y el riñón; los beta-2 en pulmón, hígado, páncreas y músculo liso vascular. La estimulación de receptores beta-1 aumenta la frecuencia cardíaca, contractilidad y liberación de renina; mientras que la estimulación de receptores beta-2 resulta en broncodilatación y vasodilatación, además de que median la secreción de insulina y glucogenólisis. Los bloqueadores beta-1 selectivos o cardioselectivos no suelen ocasionar espasmo bronquial ni vasoconstricción, son considerados más seguros para pacientes con asma o diabetes, por lo que son preferidos como terapia antihipertensiva (Benowitz, 2013; Saseen y Maclaughlin, 2017).

El metoprolol es un bloqueador selectivo de receptores adrenérgicos beta-1, usado para el tratamiento de angina de pecho, infarto agudo al miocardio e hipertensión arterial sistémica. Se encuentra en estado sólido, es muy soluble en agua y su coeficiente de reparto (logP) es de 1.88 (PubChem, 2018). Posee un bajo punto de fusión, de alrededor de 50 °C, los principios activos con puntos de fusión por debajo de 100 °C suelen tener problemas de manufactura. Por esta razón, el metoprolol suele administrarse como sal de succinato (con punto de fusión de 136 °C) o de tartrato (con punto de fusión de 120 °C) (Paoli et al., 2016).

Ambas sales contienen el catión de metoprolol y el anión de dicarboxilato en proporción 2:1, en ambos casos la molécula de metoprolol se encuentra en mezcla racémica, sin embargo, la sal de tartrato se usa en formulaciones de

liberación inmediata, y la de succinato en formulaciones de liberación prolongada (Paoli et al., 2016). Esto es debido a que el tartrato genera tasas de liberación altas, mientras que el succinato genera una liberación más lenta que cumple con el objetivo de la liberación prolongada. Estas diferencias pueden deberse a la solubilidad acuosa intrínseca de cada sal, siendo la del metoprolol tartrato de 3,630 mg/mL y la del metoprolol succinato de 276 mg/mL (Quinten et al., 2012).

El metoprolol actúa bloqueando receptores beta-1 con poco o nulo efecto sobre receptores beta-2 cuando se administra a dosis menores de 100 mg. Las dosis administradas a pacientes adultos con hipertensión arterial sistémica comienzan con 25-100 mg al día y pueden ir de 50-100 mg al día, siendo la dosis máxima 400 mg por día. En la figura 4 se muestra la estructura del metoprolol. Algunas características farmacocinéticas por vía oral se describen en la Tabla 6 (Drug Information Handbook, 2013-2014; Michel y Hoffman, 2017).

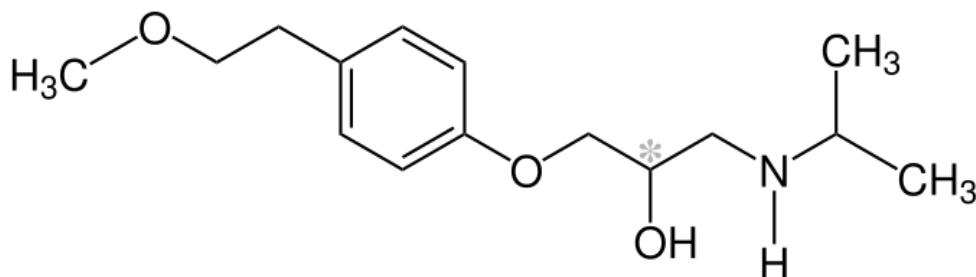


Figura 4. Estructura del metoprolol

Tabla 6.  
Características farmacocinéticas del metoprolol

Parámetro	Valor
Tiempo de vida media	3-4 horas
Absorción	95% rápida y completa
Distribución	V <sub>d</sub> : 5.5 L/kg
Unión a proteínas	12% a albúmina
Metabolismo	Vía hepática CYP2D6 Efecto de primer paso significativo (50%)
Biodisponibilidad	40-50% (efecto de primer paso)
Excreción	Orina (5 a 10% como fármaco inalterado)

## 1.7 Justificación

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud a nivel mundial. Una de las alternativas de tratamiento para esta condición es el metoprolol, fármaco beta bloqueador cardiosselectivo con un corto tiempo de vida media, por lo que su administración es repetida. El desarrollo de una bomba osmótica de porosidad controlada de metoprolol (50 mg) presenta como ventajas la liberación prolongada del principio activo bajo una cinética de liberación de orden cero, permitiendo una sola administración del medicamento al día. Además es una opción para la administración a dosis bajas en México, donde los medicamentos disponibles comercialmente son de 100 o 200 mg de principio activo.

## 1.8 Antecedentes

En 2011, Kumaravelrajan y colaboradores formularon bombas osmóticas de liberación controlada (BOPC) para una combinación de nifedipino y metoprolol tartrato (MT). Para el recubrimiento de los núcleos de tableta se varió el tipo de agente formador de poros, el nivel de formador de poros y el grosor de la cubierta. El acetato de celulosa (AC) se usó como polímero insoluble en agua, dietilftalato 20% se usó como plastificante y el MT funcionó como principio activo pero además como agente osmótico debido a su alta solubilidad en agua. Se encontró que la liberación de los fármacos aumentó conforme el nivel de formador de poros era mayor, eligiéndose 40% (m/m) como el mejor nivel y polietilenglicol como tipo de formador de poros. La formulación cuyo grosor de la cubierta mostró un mejor patrón de liberación y una cinética de liberación de orden cero fue la de 12% (m/m). Además, se encontró que la liberación de los principios activos está controlada por la presión osmótica como mecanismo principal. (Kumaravelrajan et al., 2011).

En 2013, Upadhyay y cols. formularon BOPC de clorhidrato de metilfenidato. El agente osmótico empleado fue el manitol; para la membrana semipermeable se empleó AC y PEG 400 fue el agente formador de poros. Se evaluó el efecto de variaciones en la concentración del formador de poros y agente osmótico. Las tabletas núcleo se formularon por compresión directa y el método de recubrimiento fue por inmersión. Se concluyó que la formulación optimizada

liberó el principio activo entre 10 y 12 horas, siguiendo una cinética de liberación de orden cero. Por otra parte, se probó que la presión osmótica ejercida por el agente osmótico en el núcleo de las tabletas y la cantidad de agente formador de poros en la membrana semipermeable controla la liberación del fármaco, y que ésta es independiente del pH y las condiciones hidrodinámicas del medio (Upadhyay et al., 2013).

En 2016, Thakkar y cols. desarrollaron y evaluaron BOPC de clorhidrato de tapentadol. Las tabletas núcleo se formularon por compresión directa y se recubrieron usando una paila, el recubrimiento se formuló con Eudragit RS PO y Eudragit RL PO. Se variaron las proporciones de agente osmótico (NaCl), formador de poros (PEG 400) y nivel de recubrimiento. Usando un diseño Box-Behnken se optimizó la formulación que fue NaCl 2.19%, PEG 400 10.25% y el nivel de cubierta fue dos capas (10% de ganancia de peso). NaCl fue seleccionado como agente osmótico debido a que brindó a la formulación alta presión osmótica con una cantidad relativamente pequeña. Se determinó que la liberación de tapentadol fue independiente del pH y de la intensidad de agitación. Los resultados revelaron que las BOPC alcanzaron la liberación de más del 95% del fármaco siguiendo una cinética de liberación de orden cero (Thakkar et al., 2016).

En 2016, Syed y cols. diseñaron tabletas osmóticas de porosidad controlada de atenolol. Se usaron fructosa y lactosa como agentes osmóticos y celulosa microcristalina (CMC) como diluyente. La membrana semipermeable fue a base



de AC, como plastificante se empleó PEG 400 y como formador de poros el sorbitol. La granulación fue por vía húmeda y se comprimió para obtener las tabletas núcleo, las cuales se recubrieron con AC 4%(m/v), PEG 400 12.5% (m/m), sorbitol 22% (m/m) y acetona:isopropanol (90:10), usando un equipo automatizado Instacoat. Se hicieron lotes diferentes cambiando las proporciones de lactosa, fructosa y sorbitol, estos niveles se seleccionaron por medio de un diseño de experimentos factorial 3<sub>2</sub>. Se encontró que el aumento de la concentración de agentes osmóticos incrementó la fuerza con la que se libera el fármaco, por otra parte, a mayor nivel de formador de poros la membrana se volvía más porosa en ambiente acuoso, liberando el principio activo con mayor velocidad (Syed et al., 2016).

En 2017, Kumar y cols. desarrollaron BOPC de aceclofenaco. Las tabletas núcleo se formularon por granulación húmeda y posterior compresión. Se probaron diferentes tipos y cantidades de agentes osmóticos (NaCl y KCl), además de la adición de un osmopolímero (pectina). El recubrimiento con membrana microporosa se hizo por el método de inmersión empleando etil celulosa en acetona, polivinilpirrolidona (PVP) y PEG 400. La mayor tasa de liberación de aceclofenaco se obtuvo con NaCl porque posee una mayor presión osmótica (365 atm) en comparación a KCl (245 atm), de modo que produce un gradiente osmótico más marcado y permite una liberación más rápida del fármaco. Al añadir pectina a las tabletas basadas en NaCl se produjo un incremento en la tasa y extensión de liberación del aceclofenaco por el empuje extra que provee el

osmopolímero. Todos los lotes producidos siguieron una cinética de liberación de orden cero (Kumar et al., 2017).

En 2017, Monica y cols. desarrollaron tabletas microporosas osmóticas del antidepresivo clorhidrato de venlafaxina, un fármaco altamente soluble en agua. Las tabletas núcleo se formularon por granulación húmeda con PVP K30, usándose como agentes osmóticos NaCl, KCl y manitol. Una vez comprimidas, se recubrieron con la membrana preparada con una combinación de Eudragit RPLO y Eudragit RSPO, se usaron sorbitol (70% m/m) y sacarosa como agentes formadores de poros y PEG 400 y dibutil ftalato (DBP) como plastificantes. Se usó un diseño factorial  $3^2$  para estudiar el efecto de la concentración de agente osmótico NaCl:KCl (1:1) y del sorbitol. Se obtuvieron mejores resultados usando NaCl:KCl (1:1) como agentes osmóticos, sorbitol como formador de poros, DBP como plastificante y con una ganancia de peso de 5% (Monica et al., 2017).

### **1.9 Aportación científica**

Desarrollar una formulación de bomba osmótica de porosidad controlada como prototipo de una forma farmacéutica de administración oral de metoprolol, para disponer de una formulación de menores dosis que las existentes en el mercado nacional.

## **1.10 Hipótesis**

Al menos una formulación de las bombas osmóticas de porosidad controlada de metoprolol mostrará una cinética de liberación de orden cero.

## **1.11 Objetivos y metas**

### **1.11.1 Objetivo general**

Diseñar, desarrollar y evaluar tabletas de metoprolol basadas en un sistema de liberación osmótico de porosidad controlada.

### **1.11.2 Objetivos específicos**

- Diseñar las formulaciones con base en antecedentes, experimentales y bibliográficos.
- Realizar estudios de compatibilidad del fármaco con los excipientes.
- Evaluar parámetros de precompresión.
- Preparar las tabletas núcleo conteniendo el fármaco y estandarizar las condiciones empleadas para su elaboración.
- Evaluar las propiedades de las tabletas núcleo.
- Realizar el recubrimiento de las tabletas núcleo.
- Evaluar las propiedades de las tabletas núcleo recubiertas.

- Realizar estudios de liberación *in vitro*
- Determinar la cinética de liberación del fármaco.

#### **1.11.3 Metas**

- Obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Farmacia en el tiempo establecido.
- Publicar los resultados de la investigación.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **2.1 Materiales**

En este apartado se enlistan los materiales utilizados para la realización del proyecto.

- Tamices (No. 30)
- Bolsas polietileno
- Espátula
- Probetas graduadas
- Embudo
- Soporte universal
- Matraces Erlenmeyer
- Vasos de precipitado
- Agitadores magnéticos
- Parafilm
- Papel Whatman

- Mortero
- Celdas de cuarzo
- Vasos de disolutor

## **2.2 Materia prima**

A continuación se enlistan las materias primas requeridas para las formulaciones desarrolladas.

- Metoprolol succinato (MS) USP-CAS 98418-47-4
- Estándar de MS USP
- Fructosa (FRU)
- Sacarosa (SAC)
- Manitol (MAN)
- Acetato de celulosa (AC)
- Dibutil ftalato (DBP)
- Sorbitol
- Polivinil pirrolidona (PVP)
- Estearato de magnesio (EM)
- Talco (TC)
- Acetona
- Ácido clorhídrico 0.1 N
- Fosfato trisódico 0.2 M

## **2.3 Equipos e instrumentos**

En este apartado se hace mención de los equipos e instrumentos requeridos en la realización del proyecto.

- Espectrómetro FT-IR (Perkin Elmer Spectrum One. No Serie 74301)
- Espectrofotómetro UV-Vis (Varian Inc Carry 50. No. Serie UV1012M051)
- Bomba peristáltica (Varian VK810. No. Serie DL1103C196)
- pH-metro (Corning 340 No. serie: 012799)
- Balanza analítica (AND HR 200. No. Serie: 1230942)
- Placa de agitación (Corning PC-420D. No. Serie: 133511333056)
- Disolutor USP automatizado (Vankel VK 7025. No. Serie: 9-0573-0106)
- Baño de ultrasonido (SB-3200DTN. No. Serie: 00140000634)
- Desintegrador (Vankel 35-100. No. Serie 20-992-1098)
- Friabilizador (Vankel 45-1200. No. Serie: 4-175-0399)
- Durómetro (Vankel 402200 No. Serie 8-987-0399)
- Vernier
- Tableteadora rotativa (Adept bb10. No. Serie 201106)

### **2.3.1 Ubicación de equipos**

Todos los equipos se encuentran disponibles en la Universidad Autónoma de Nuevo León, a excepción del disolutor USP automatizado que se encuentra en

el Laboratorio de Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

## **2.4 Metodología experimental**

### **2.4.1 Selección de excipientes y formulación**

Para la elaboración de las formulaciones se usaron 50 mg del principio activo (MS), celulosa microcristalina como diluyente, povidona como aglutinante, estearato de magnesio como lubricante, talco como antiadherente. Además, se seleccionaron tres agentes osmóticos, con diferentes niveles de presiones osmóticas:

- Presión osmótica baja (38 atm): Manitol
- Presión osmótica media (170 atm): Manitol-Sacarosa
- Presión osmótica alta (355 atm): Fructosa

### **2.4.2 Estudios de compatibilidad**

Para determinar la compatibilidad entre los excipientes y el fármaco, se evaluaron mezclas binarias del fármaco y cada excipiente, así como las mezclas de las formulaciones propuestas usando el espectrómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum One, en el rango de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ , con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  y 16 scans.



### **2.4.3 Preparación de tabletas núcleo**

Se evaluó la formulación de los núcleos de tabletas por compresión directa. Para esto, se pesó por separado cada componente. Se pasó el principio activo a través de un tamiz No. 30 y se agregó a una bolsa de polietileno de 2 kg. De igual forma se tamizaron los diluyentes (CMC y PVP) y se agregaron a la bolsa con el principio activo, se mezcló por 2 minutos.

Se tamizó el agente osmótico, se agregó a la misma bolsa y se mezclaron los componentes por 10 minutos. Se tamizaron el lubricante y antiadherente juntos, se colocaron en una bolsa de 2 kg vacía y se mezclaron juntos durante 2 minutos. Se juntaron los contenidos de ambas bolsas y se mezcló durante 7 minutos. La mezcla de polvos se vertió en la tolva de la tableteadora y se procedió a tabletear a velocidad media y máxima compresión.

### **2.4.4 Evaluación de parámetros de precompresión**

#### **2.4.4.1 Ángulo de reposo**

Se determinó colocando un embudo sobre un soporte a 11.5 cm de la superficie, se bloqueó el orificio inferior y se introdujo una muestra de polvo sin compactar. Se destapó el embudo, se midió la altura en cm del lecho de polvos ( $h$ ) sobre la superficie y el diámetro en cm de la base del cono ( $d$ ) para calcular el ángulo de reposo usando la ecuación 3, descrita en la sección 1.4.2.1 (FEUM, 2018; Sahoo et al., 2015).

#### 2.4.4.2 Densidad aparente y densidad compactada

Se midió el volumen de una muestra de polvo de masa conocida ( $m$ ) en una probeta graduada de vidrio de 250 mL. Se tomó la lectura de volumen aparente sin asentar ( $V_0$ ) y se calculó la densidad aparente ( $\rho_0$ ) usando la fórmula correspondiente a la ecuación 4 (FEUM, 2018):

$$\rho_0 = m/V_0 \quad (4)$$

Posteriormente, se cubrió la boca de la probeta, se levantó la probeta a una altura de  $10 \pm 5$  cm y se impactó 250 veces sobre una superficie plana y suave, a ritmo constante. Se tomó la lectura de volumen compactado ( $V_f$ ) y se calculó la densidad compactada ( $\rho_f$ ) de acuerdo a la ecuación 5 (FEUM, 2018):

$$\rho_f = m/V_f \quad (5)$$

#### 2.4.4.3 Índice de Carr e índice de Hausner

Se calcularon con los volúmenes obtenidos de las dos pruebas anteriores, usando la ecuación 6 para el índice de Carr y la ecuación 7 para el índice de Hausner:

$$100 (V_0 - V_f) / V_0 \quad (6)$$

$$V_0 / V_f \quad (7)$$

Donde  $V_0$  es el volumen aparente sin asentar y  $V_f$  es el volumen final compactado (FEUM, 2018). De acuerdo a estos índices se pudo determinar el tipo de flujo de la mezcla, como se muestra en la tabla 4.

## **2.4.5 Método espectrofotométrico**

### **2.4.5.1 Preparación de solución estándar**

Se preparó una solución estándar de metoprolol succinato, pesando 10 mg del estándar USP de metoprolol succinato y disolviéndolo en 100 mL de buffer de fosfatos pH 6.8, obteniéndose una solución de 100 µg/ml (Jadhav et al., 2012).

### **2.4.5.2 Barrido espectral**

Se preparó una dilución de la solución estándar para obtener una solución de concentración 10 µg/ml. Esta solución se leyó en el espectrofotómetro de 400 a 200 nm para obtener el valor de longitud de onda de máxima absorbancia (Jadhav et al., 2012).

### **2.4.5.3 Curva de calibración**

Se prepararon soluciones de concentraciones 5, 10, 15, 20, 25, 30 µg/ml, partiendo de la solución estándar. Se leyeron las absorbancias por triplicado a la

longitud de onda determinada en el barrido espectral. Haciendo uso de estas determinaciones se trazó la curva de calibración, obteniéndose los valores de la ecuación de la recta (Jadhav et al., 2012).

## **2.4.6 Evaluación de tabletas**

### **2.4.6.1 Espesor**

Se determinaron las mediciones de espesor de 20 núcleos de tableta elegidos al azar usando un Vernier (Upadhyay et al., 2013).

### **2.4.6.2 Dureza**

Se determinó la dureza de 20 núcleos de tableta elegidos al azar usando un durómetro. Se registró el valor máximo y mínimo de las fuerzas medidas y se calcularon los promedios y desviaciones estándar de las determinaciones (FEUM, 2018).

### **2.4.6.3 Variación de peso**

Se seleccionaron aleatoriamente 20 núcleos de cada lote y se pesaron individualmente con una balanza analítica. Se calcularon los promedios y desviaciones estándar de cada lote producido (Upadhyay et al., 2013).

#### **2.4.6.4 Friabilidad**

Se pesaron con exactitud 10 núcleos libres de polvo. Se colocaron en el friabilizador a 25 rpm durante 4 min. Pasado este tiempo, se retiraron del friabilizador, se sacudieron y se volvieron a pesar. Se calculó el porcentaje de pérdida de masa por astillamiento o abrasión. (FEUM, 2018).

#### **2.4.6.5 Desintegración**

En un aparato de desintegración se depositó un núcleo por cada canastilla (total 6), se usó agua como líquido de inmersión a  $37 \pm 2$  °C, se midió el tiempo que tardaron en desintegrarse por completo las tabletas. (FEUM, 2018).

#### **2.4.6.6 Ensayo del contenido**

Se pesaron y se trituraron finamente 20 tabletas, se calculó el peso promedio de ellas para realizar la valoración de contenido de metoprolol succinato (MS) por espectrofotometría UV-Vis. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de MS (por triplicado) y éste se disolvió en 100 mL de buffer de fosfatos pH 6.8 en un baño de ultrasonido durante 15 minutos. Una vez disuelto se filtró a vacío a través de un papel filtro Whatman No. 41. Se tomó 1 mL del filtrado y se llevó a 10 mL de buffer de fosfatos. A la solución resultante se le midió la absorbancia a la longitud de onda establecida en el barrido espectral. Se calculó la concentración de MS en la solución sustituyendo la absorbancia en la ecuación

de la curva de calibración, con este resultado se calculó el porcentaje de contenido de MS en los lotes de cada formulación (Jadhav, 2012).

#### **2.4.6.7 Uniformidad de dosis**

Se realizó manera similar al punto 2.4.6.6, pero analizando 10 tabletas de cada formulación individualmente. De esta manera se obtuvo el porcentaje de MS en cada tableta.

#### **2.4.7 Recubrimiento de tabletas núcleo**

Se pesaron las cantidades necesarias de acetato de celulosa y sorbitol. Se disolvió poco a poco el acetato de celulosa en el volumen calculado de acetona, una vez que se disolvió el acetato de celulosa por completo se añadió el volumen correspondiente de dibutil ftalato, manteniendo bajo agitación. Se agregó el sorbitol poco a poco, mientras se agitaba la solución. Por último se sometió a ultrasonido por 20 min.

Las tabletas núcleo se recubrieron con esta solución por la técnica de inmersión y secado con corriente de aire frío hasta la obtención de la ganancia de peso deseada.

#### 2.4.8 Estudios de liberación *in vitro*

La liberación *in vitro* de las BOPC se estudió usando un disolutor USP tipo 2. Las primeras 2 horas se evaluaron en 600 mL de HCl 0.1 N como medio de disolución y las 22 horas restantes en buffer de fosfatos pH 6.8. Para realizar el cambio de medio se agregaron 200 mL de una solución 0.2 M de fosfato trisódico, y se ajustó el pH a 6.8 con las gotas necesarias de HCl 2 N (Habib et al., 2014). Se tomaron muestras cada hora durante 24 horas y se examinaron espectrofotométricamente para conocer la cantidad de fármaco liberado a cada tiempo de muestreo (Syed et al., 2016).

#### 2.4.9 Determinación de la cinética de liberación

Para determinar la cinética de liberación se analizaron los datos de los estudios de liberación *in vitro* por regresión lineal, de acuerdo a los modelos de orden cero, primer orden, Korsmeyer-Peppas e Higuchi (Ali y Sayed, 2013; Gouda et al., 2017).

Para el modelo de orden cero, se graficó el porcentaje de fármaco liberado acumulado vs. el tiempo en horas y se empleó la ecuación 8 para realizar el ajuste por regresión lineal:

$$C_t = C_0 + K_0 t \quad (8)$$

donde  $C_t$  es la cantidad acumulada liberada de fármaco al tiempo “t”,  $C_0$  la cantidad de fármaco liberada al tiempo 0,  $K_0$  es la constante de liberación de orden cero y  $t$  es el tiempo (Gouda et al., 2017).

Para probar el modelo de primer orden, se empleó la representación gráfica del logaritmo del porcentaje de fármaco remanente vs. el tiempo en horas. La ecuación 9 fue utilizada para obtener el ajuste por regresión lineal:

$$\ln C_t = \ln C_0 - K_1 t \quad (9)$$

donde  $C_t$  es la cantidad acumulada liberada de fármaco al tiempo “t”,  $C_0$  la cantidad de fármaco liberada al tiempo 0,  $K_1$  es la constante de liberación de orden cero y  $t$  es el tiempo (Gouda et al., 2017).

Para obtener los datos de regresión lineal usando el modelo de Higuchi, se graficaron los datos como porcentaje de fármaco liberado acumulado vs. la raíz cuadrada del tiempo en horas. Usando la ecuación 10:

$$C_t = K_H \times \sqrt{t} \quad (10)$$

donde  $C_t$  es la cantidad acumulada liberada de fármaco al tiempo “t”,  $K_H$  la constante de disolución de Higuchi y  $t$  es el tiempo (Gouda et al., 2017).

Una vez que se ha probado que el mecanismo principal de liberación es controlado por difusión (Modelo de Higuchi), se determina el tipo de difusión que



el fármaco presenta, para lo cual se emplea el modelo propuesto por Korsmeyer y Peppas; representado por la ecuación 11:

$$\frac{C_t}{C_\infty} = K_{kp} t^n \quad (11)$$

donde  $C_t$  es la cantidad acumulada liberada de fármaco al tiempo “t”,  $C_\infty$  es la cantidad acumulada liberada de fármaco al tiempo “∞”,  $K_{kp}$  es la constante de la tasa de liberación de Korsmeyer y  $n$  es el exponente difusional o de liberación de fármaco, que se usa para caracterizar los diferentes mecanismos de liberación. Para estudiar la cinética de liberación por este modelo se grafica el logaritmo de la fracción de fármaco liberada al tiempo “t” ( $\frac{C_t}{C_\infty}$ ) vs. el logaritmo del tiempo en horas (Gouda et al., 2017).

## **2.5 Disposición de los residuos generados**

Los residuos generados durante el desarrollo del proyecto se dispusieron de acuerdo a lo establecido en el Procedimiento de Manejo y Gestión de Residuos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

## **CAPÍTULO III**

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 Análisis de materia prima**

Se realizó un análisis de espectroscopía infrarroja por reflexión total atenuada (FTIR-ATR) de la materia prima individual, de las mezclas binarias entre el MS y los agentes osmóticos o excipientes, así como de las mezclas de cada formulación (A, B, C). Esta técnica analítica permite buscar posibles interacciones entre el fármaco y los excipientes empleados.

Los espectros infrarrojo de cada materia prima mostraron bandas características que corresponden a los grupos funcionales presentes en cada molécula. Estos espectros se muestran en las figuras 5 y 6.

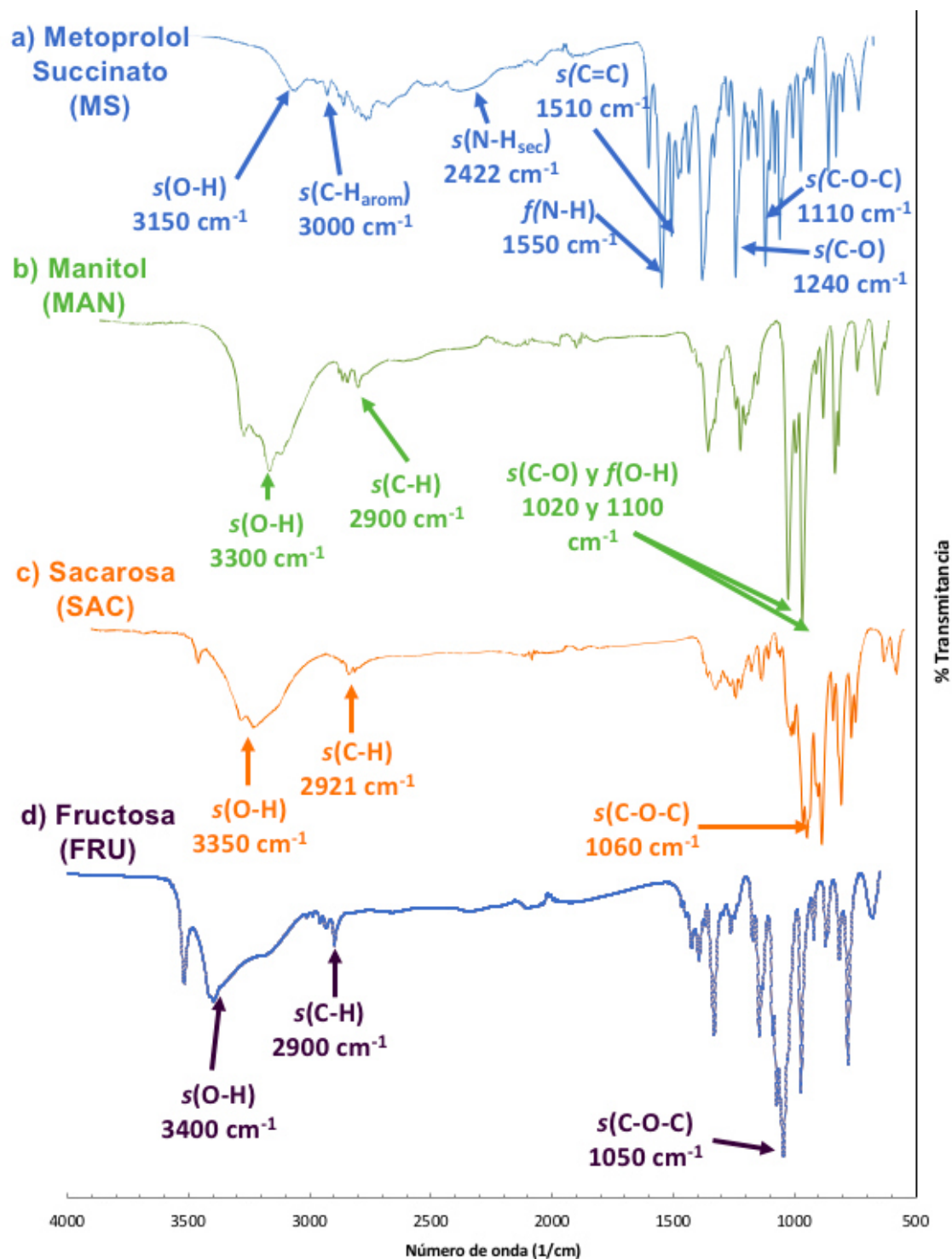


Figura 5. Espectros infrarrojo de metoprolol succinato y agentes osmóticos.

(5a. Metoprolol succinato; 5b. Manitol; 5c. Sacarosa; 5d. Fructosa)

El MS muestra una banda ancha correspondiente a  $3150\text{ cm}^{-1}$  al estiramiento O-H, bandas en  $3000\text{ cm}^{-1}$  propias del estiramiento C-H, una banda ancha a  $2422\text{ cm}^{-1}$  que corresponden al estiramiento N-H de aminas secundarias y una banda fuerte en  $1550\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la flexión del N-H, en  $1510\text{ cm}^{-1}$  aparece una banda que se asigna al estiramiento de los C=C del anillo aromático (Figura 5a). El manitol (MAN) presenta una banda ancha a  $3300\text{ cm}^{-1}$  propia del estiramiento O-H, muestra bandas de baja intensidad alrededor de  $2900$  que corresponden a los estiramientos C-H y dos bandas intensas a  $1100$  y  $1020\text{ cm}^{-1}$  que se asignan a la vibración de flexión O-H y al estiramiento C-O respectivamente (Figura 5b). El espectro infrarrojo de la sacarosa (SAC) muestra una banda ancha en  $3350\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H y a  $2921\text{ cm}^{-1}$  propia del estiramiento C-H, además se presenta una señal intensa a  $1060\text{ cm}^{-1}$  que se asigna al estiramiento C-O-C (Figura 5c). Para la fructosa (FRU), de igual forma se aprecia una banda ancha a  $3400\text{ cm}^{-1}$  para el estiramiento O-H, una banda a  $2900\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al estiramiento C-H y una banda intensa a  $1050\text{ cm}^{-1}$  propia del estiramiento C-O-C (Figura 5d).

La figura 6 muestra los espectros infrarrojos de los excipientes empleados para las formulaciones. La celulosa microcristalina (CMC) presenta una banda ancha característica a  $3330\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al estiramiento O-H. La banda a  $1305\text{ cm}^{-1}$  se asocia a la vibración de flexión del enlace O-H y la banda intensa a  $1040\text{ cm}^{-1}$  es propia del estiramiento del enlace C-O-C (Figura 6a). Para la povidona K30 (PVP) se aprecia una banda intensa a  $1680\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento del enlace C=O y dos bandas de intensidad media, a  $1410\text{ cm}^{-1}$  que

corresponde a la vibración de flexión del enlace C-H y a  $1290\text{ cm}^{-1}$  asociada al estiramiento entre C-N (Figura 6b). El espectro infrarrojo del estearato de magnesio (EM) presenta bandas a  $2915$  y  $2850\text{ cm}^{-1}$  que se asignan a las vibraciones simétricas de los grupos metilenos de la cadena alifática. Una banda intensa a  $1575\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento C=O y una banda a  $1460\text{ cm}^{-1}$  que es propia de la flexión de C-H en los grupos metileno (Figura 6c). El talco (TC) muestra una banda a  $3675\text{ cm}^{-1}$  atribuido al estiramiento del enlace O-H, presenta una banda intensa ancha a  $995\text{ cm}^{-1}$  que es propia del estiramiento del enlace Si-O y otra banda intensa a  $677\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al estiramiento de Si-O-Mg (Figura 6d).

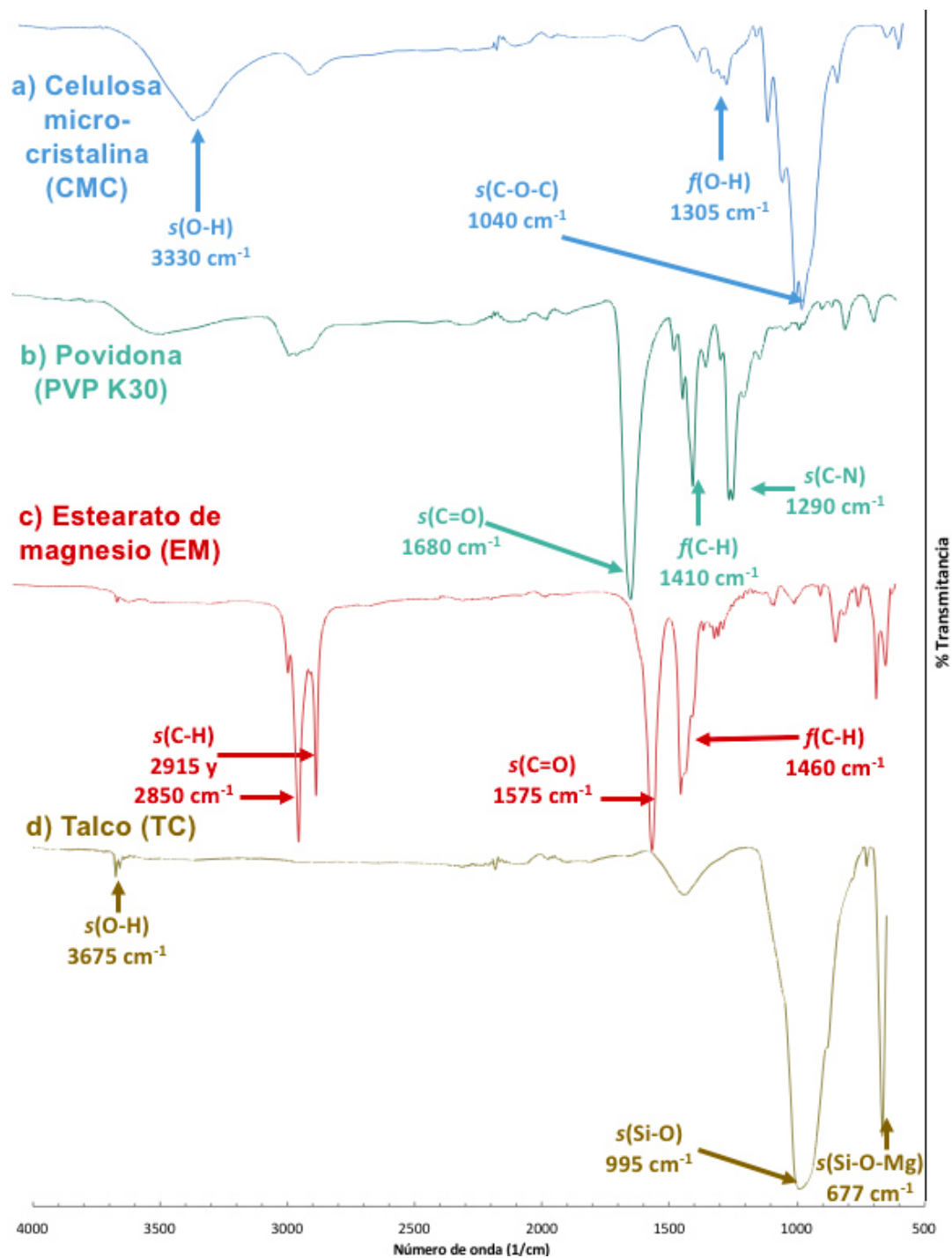


Figura 6. Espectros infrarrojo de excipientes empleados  
(6a. Celulosa microcristalina; 6b. Povidona; 6c. Estearato de magnesio; 6d. Talco)

En la figura 7 se muestran los espectros infrarrojos correspondientes a las mezclas binarias entre el MS y los agentes osmóticos, se observan las bandas características de los compuestos individuales.

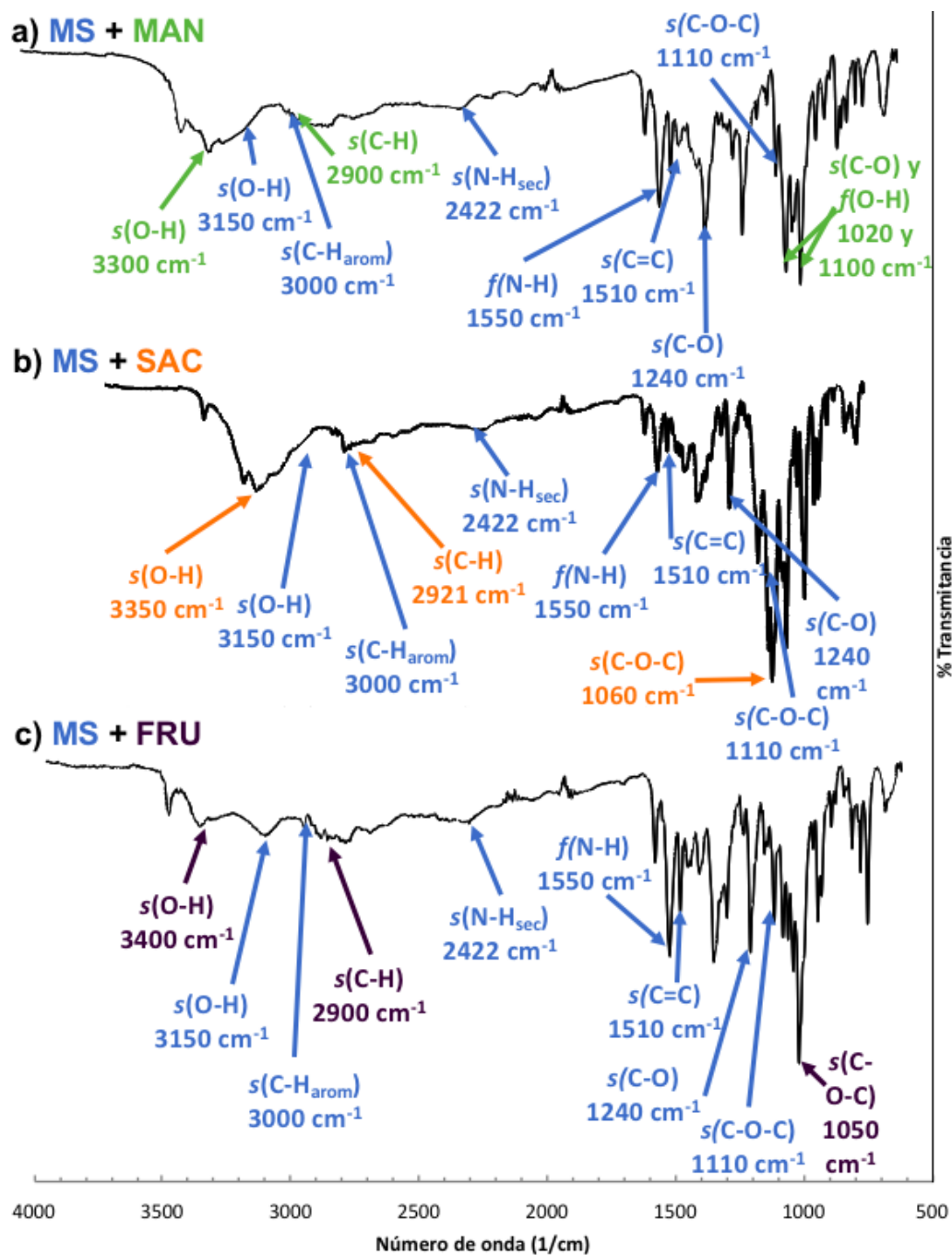


Figura 7. Espectros infrarrojo de mezclas binarias MS y agentes osmóticos (7a. Metoprolol succinato y manitol 1:1; 7b. Metoprolol succinato y sacarosa 1:1; 7c. Metoprolol succinato y fructosa 1:1)



En la figura 8 se presentan los espectros de las mezclas binarias entre el MS y los demás excipientes empleados en las formulaciones. En todos los casos se presentaron las bandas características de los compuestos individuales, excepto la banda correspondiente a la flexión N-H a  $1550\text{ cm}^{-1}$  del metoprolol, de la mezcla binaria de MS y estearato de magnesio (Figura 8c).

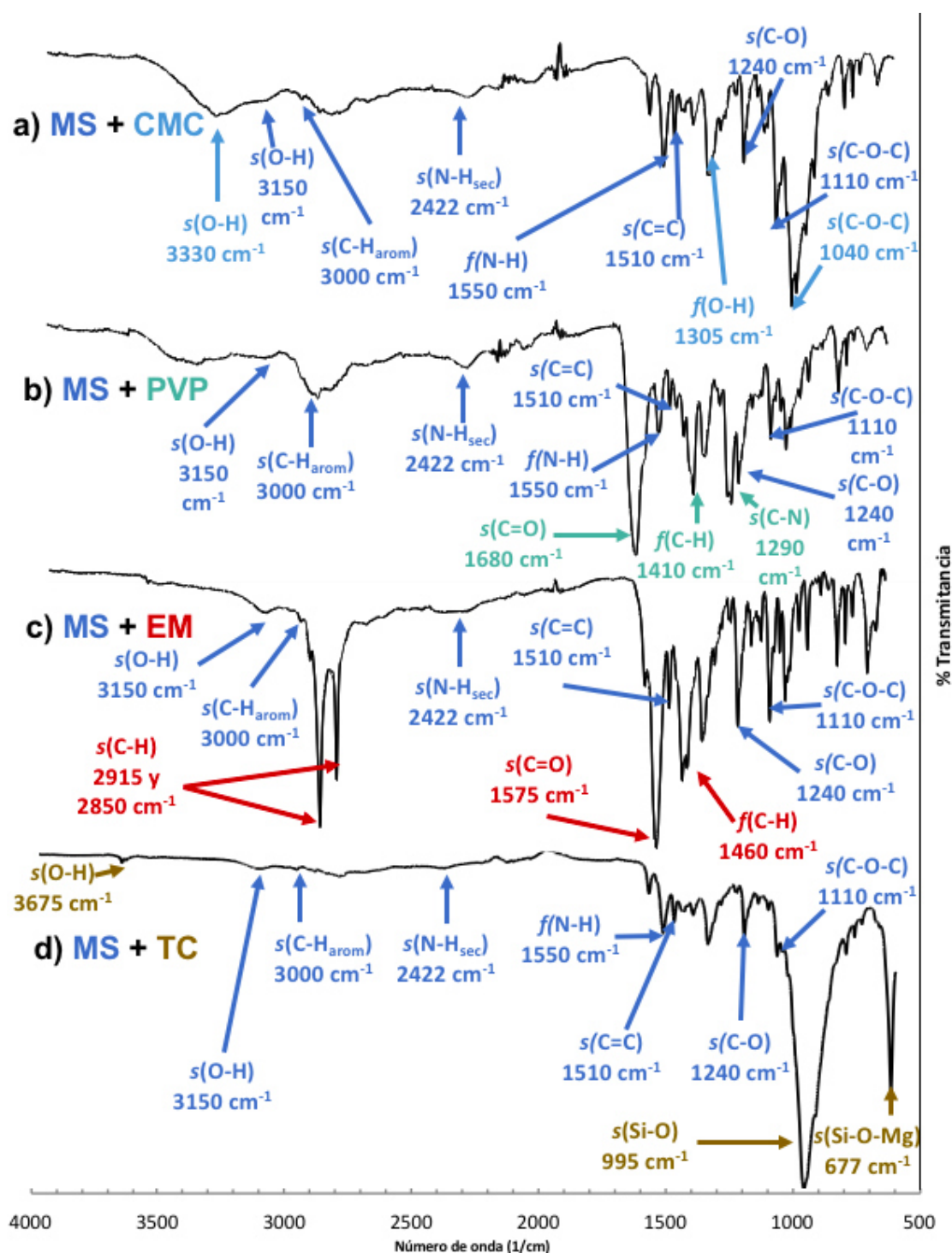
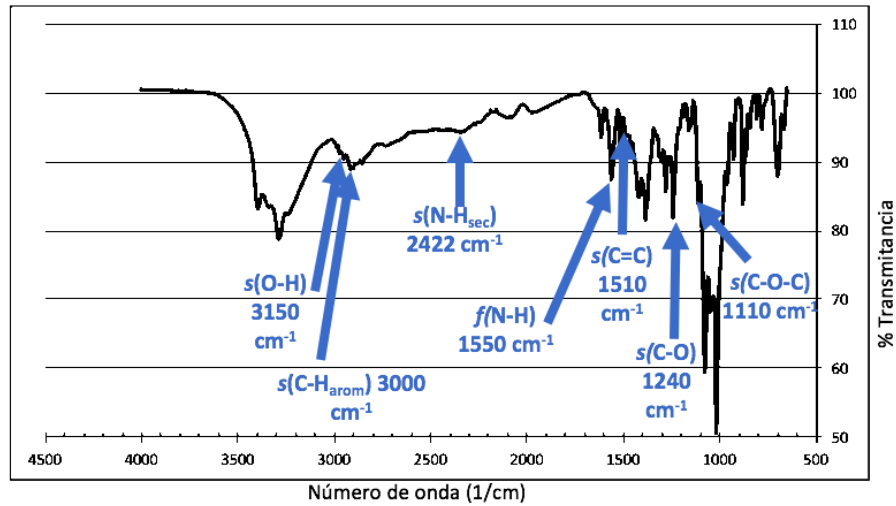


Figura 8. Espectros infrarrojo de mezclas binarias de MS y excipientes

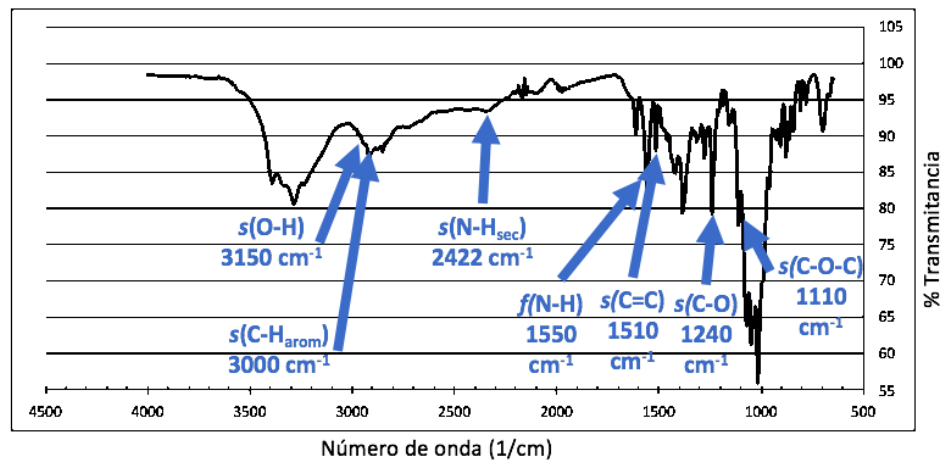
(8a. Metoprolol succinato y celulosa microcristalina 1:1; 8b. Metoprolol succinato y povidona 1:1; 8c. Metoprolol succinato y estearato de magnesio 1:1; 8d. Metoprolol succinato y talco 1:1)

En la figura 9 se presentan los espectros infrarrojo de la mezcla completa de polvos de las tres formulaciones propuestas. En las tres se mantienen las bandas características del MS.

**a) Formulación A**



**b) Formulación B**



**c) Formulación C**

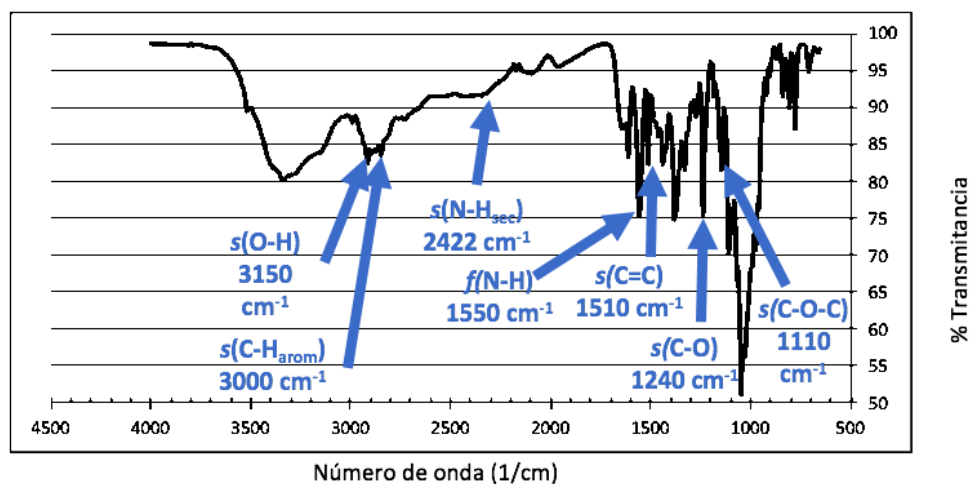


Figura 9. Espectros infrarrojo de las formulaciones propuestas  
(9a. Formulación A; 9b. Formulación B; 9c. Formulación C)

Además, se evaluó el espectro infrarrojo de la mezcla 10:1 de MS con estearato de magnesio, representado en la figura 10, con el fin de determinar si existe interacción entre ellos a la proporción real en la que se encuentran en las formulaciones. Se aprecian las bandas correspondientes al MS (azul) y al EM (rojo).

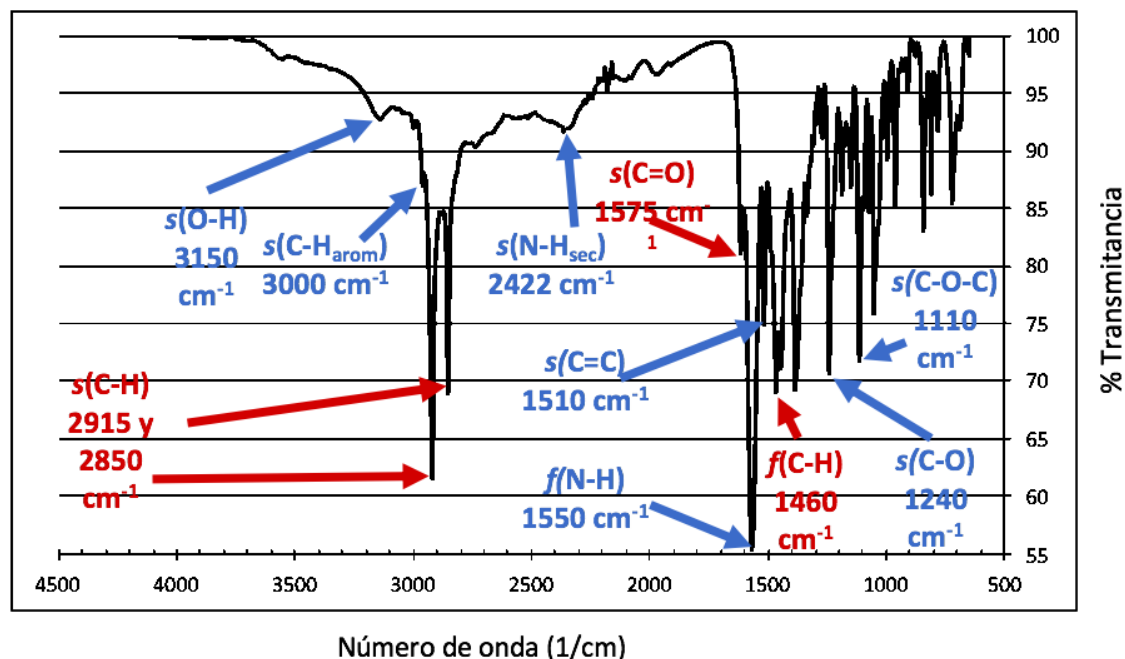


Figura 10. Espectro infrarrojo de mezcla 10:1 de MS y EM

### 3.2 Formulaciones propuestas

Para el desarrollo de las formulaciones se realizó un análisis bibliográfico para determinar el tipo y la cantidad de excipientes necesarios para la obtención de una mezcla de polvo con buena fluidez y propiedades de compresión. En la tabla 7 se presentan los excipientes seleccionados y las cantidades propuestas en

miligramos para las nueve formulaciones de tabletas recubiertas que se elaboraron. Se variaron el tipo de agente osmótico, el porcentaje de ganancia de peso por el recubrimiento y el porcentaje de sorbitol dentro de la solución de recubrimiento. En la tabla 8 se muestra la composición propuesta para el recubrimiento de las tabletas núcleo.

Se propusieron tres diferentes composiciones de tabletas núcleo (antes de recubrir), que corresponden a las nomenclaturas A, B y C. Posteriormente, cada tipo de tableta núcleo se dividió en otras tres formulaciones recubiertas (donde se varió el tipo de recubrimiento). El recubrimiento 1 que corresponde a un 5% de ganancia de peso con 1.5% m/v de sorbitol; el recubrimiento 2 que consiste en un 10% de ganancia de peso con 1.5% m/v de sorbitol y el recubrimiento 3, correspondiente a un 10% de ganancia de peso con 5% m/v de sorbitol. De esta manera, se obtuvieron las nueve formulaciones que se describen en la tabla 7.

Tabla 7.  
Formulaciones propuestas

Componente (mg)	A			B			C		
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
Metoprolol succinato	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Manitol	150	150	150	-	-	-	-	-	-
Manitol-sacarosa	-	-	-	150	150	150	-	-	-
Fructosa	-	-	-	-	-	-	150	150	150
Povidona K30	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Celulosa microcristalina	190	190	190	190	190	190	190	190	190
Estearato de magnesio	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Talco	5	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>Peso total de tableta núcleo</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>	<b>450</b>
% m/v sorbitol en recubrimiento	1.5	1.5	5	1.5	1.5	5	1.5	1.5	5
% Ganancia de peso por recubrimiento	5	10	10	5	10	10	5	10	10

Tabla 8.  
Recubrimiento propuesto para tabletas núcleo

Excipiente	Cantidad
Acetato de celulosa	4% m/v
DBP	2% m/v
Sorbitol	1.5%, 5% m/v
Acetona	200 mL
Ganancia de peso	5%, 10%

### 3.3 Parámetros de precompresión

Se realizó el análisis de fluidez de las mezclas de polvo para la elaboración de los tres tipos de tabletas núcleo. En la tabla 9 se muestran los resultados de ángulo de reposo, índice de Carr e índice de Hausner, así como la capacidad y propiedades de flujo de cada mezcla.



Tabla 9.  
Resultados de propiedades de flujo para tabletas núcleo

	A	B	C
<b>Ángulo de reposo</b> ( $\bar{x} \pm DS$ )	35.45 $\pm$ 2.10	35.32 $\pm$ 1.33	29.56 $\pm$ 0.95
<b>Capacidad de flujo</b>	Buena	Buena	Excelente
<b>Índice de Carr</b>	24.59	26.02	23.97
<b>Índice de Hausner</b>	1.32	1.35	1.31
<b>Propiedades de flujo</b>	Aceptables	Pobres	Aceptables

### 3.4 Compresión directa

Después del análisis de fluidez se procedió a la compresión directa de las formulaciones. En la figura 11 se muestran las tabletas núcleo obtenidas.

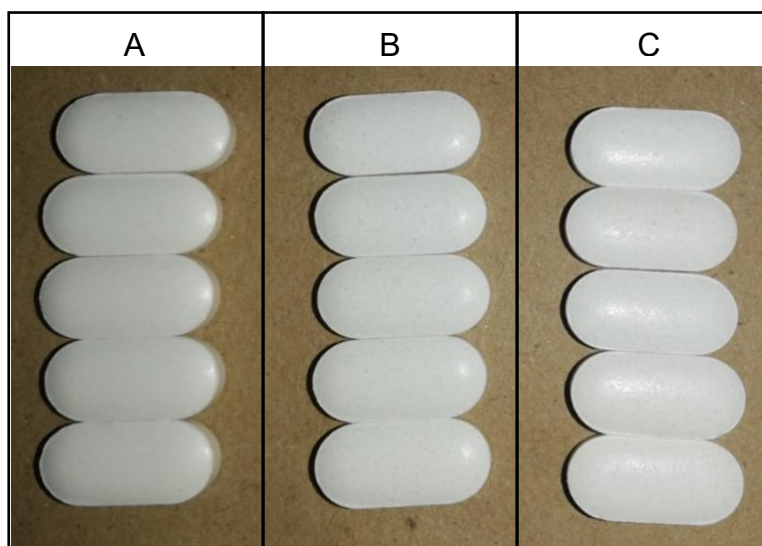


Figura 11. Formulaciones de tabletas núcleo antes de recubrir

### 3.5 Método espectrofotométrico

La figura 12 presenta el barrido espectral de la solución de MS en buffer de fosfatos, indicando la longitud de onda de máxima absorción para el principio activo, que fue 222 nm.

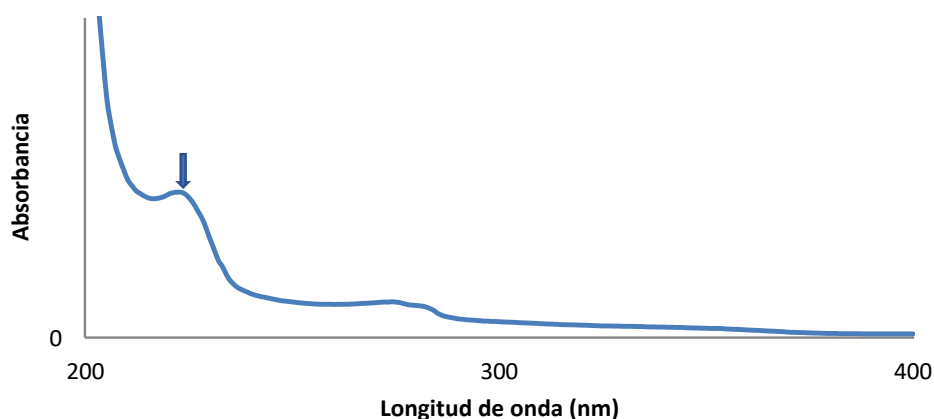


Figura 12. Barrido espectral de solución 10 µg/mL de MS estándar

En la figura 13 se muestra la curva de calibración que se obtuvo para el estándar USP de MS. Los datos son lineales para el rango de concentraciones estudiado, el coeficiente de correlación fue de 0.9992. De acuerdo a la ecuación de la recta obtenida (ecuación 12), tenemos que:

$$Absorbancia = 0.02901 \times Concentración + 0.02773$$

(12)

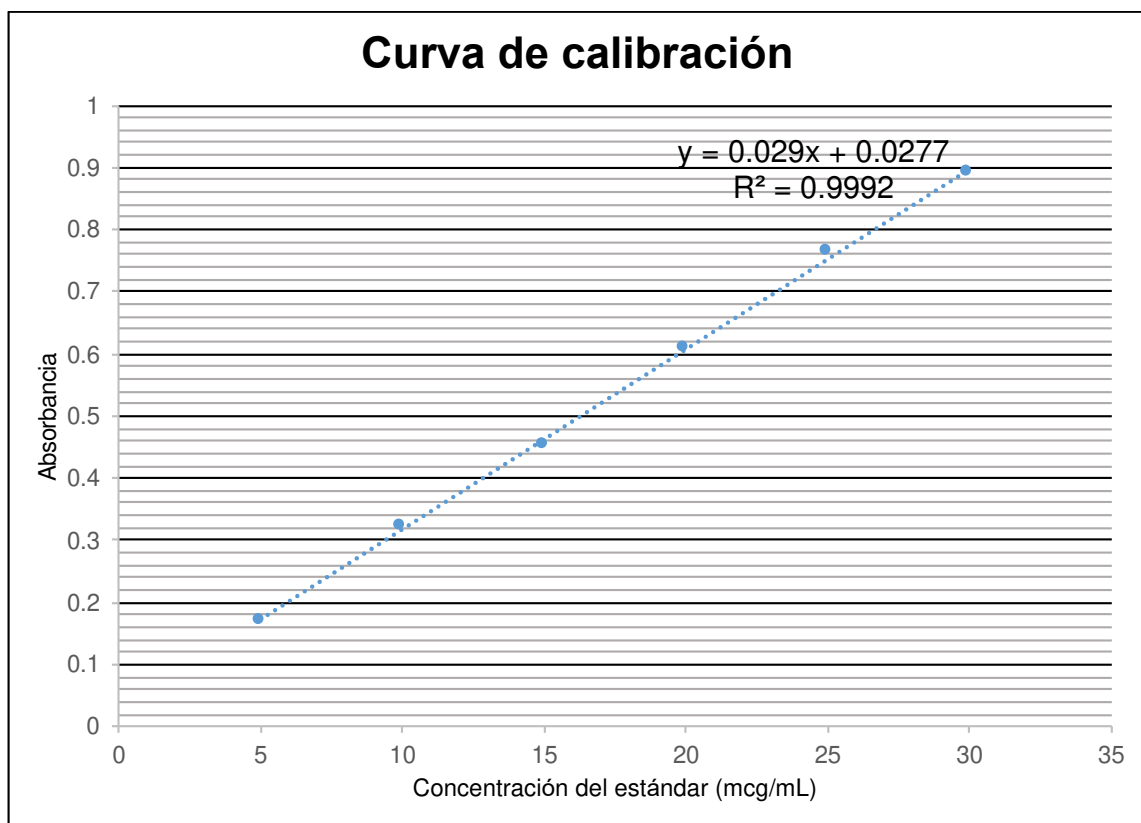


Figura 13. Curva de calibración de MS estándar

### 3.6 Pruebas farmacotécnicas

En la tabla 10 se presentan los resultados de espesor de las formulaciones. El criterio de aceptación es un CV <5%, indicando que existe uniformidad en el espesor de las tabletas núcleo.

Tabla 10.  
Espesor de tabletas núcleo

Formulación	Espesor promedio (mm) n=20 ( $\bar{x} \pm DS$ )	CV (%)	Criterio de aceptación (CV <5%)
A	3.22 ± 0.07	2.43	Cumple
B	3.12 ± 0.07	2.12	Cumple
C	3.04 ± 0.03	0.98	Cumple

La tabla 11 muestra los promedios obtenidos para la dureza de 20 tabletas núcleo. La formulación que mostraron menor dureza fue C mientras que A presentó mayor dureza.

Tabla 11.  
Dureza de tabletas núcleo

Formulación	Dureza (kp) n=20 ( $\bar{x} \pm DS$ )	Criterio de aceptación (Dureza > 4 kp)
A	15.6 ± 1.09	Cumple
B	11.25 ± 1.47	Cumple
C	5.65 ± 0.68	Cumple

Los resultados de friabilidad para los tres tipos de tabletas núcleo se muestran en la tabla 12. Todas las formulaciones presentaron porcentajes de friabilidad menores al 1%.

Tabla 12.  
Friabilidad de tabletas núcleo

Formulación	Friabilidad (%) n=10 ( $\bar{x} \pm DS$ )	Criterio de aceptación (< 1%)
A	0.20 ± 0.007	Cumple
B	0.05 ± 0.007	Cumple
C	0.16 ± 0.042	Cumple

La tabla 13 presenta los resultados de desintegración, es decir los tiempos que tardaron las formulaciones en desintegrarse por completo. El menor tiempo de desintegración fue el de la formulación C y el mayor, la formulación B.

Tabla 13.  
Tiempos de desintegración de las tabletas núcleo

Formulación	Tiempo de desintegración
<b>A</b>	29 min 40 s
<b>B</b>	33 min 53 s
<b>C</b>	16 min 41 s

En la tabla 14 se muestran los pesos de 20 tabletas de cada formulación, el peso deseado era de 450 mg. La FEUM establece que tabletas con pesos mayores a 342 mg, los pesos de dos tabletas no deben quedar por fuera del límite de 5% y ninguna debe desviarse en más de 10%. Todas las formulaciones cumplen con estos criterios.

Tabla 14.  
Uniformidad de peso de las tabletas núcleo

A		B		C	
Tableta núcleo	Peso (mg)	Tableta núcleo	Peso (mg)	Tableta núcleo	Peso (mg)
1	448.9	1	475.2	1	442.7
2	465.9	2	463.9	2	452.3
3	448.6	3	455.3	3	433.5
4	451.5	4	442.7	4	430.3
5	449.9	5	478.0	5	448.4
6	489.8	6	477.0	6	435.0
7	450.8	7	456.0	7	435.3
8	452.4	8	459.6	8	445.2
9	462.7	9	444.7	9	436.5
10	474.9	10	448.0	10	438.2
11	479.8	11	471.4	11	440.1
12	456.4	12	452.2	12	445.4
13	474.2	13	449.9	13	447.5
14	472.4	14	475.0	14	441.9
15	479.3	15	438.8	15	461.7
16	439.6	16	477.2	16	446.0
17	465.0	17	441.4	17	457.3
18	466.4	18	483.1	18	457.3
19	475.5	19	454.4	19	437.4
20	447.2	20	446.1	20	440.2
<b>Peso promedio</b>	462.6	<b>Peso promedio</b>	459.5	<b>Peso promedio</b>	443.6
<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 10%</b>	416.3-508.8	<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 10%</b>	413.5-505.4	<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 10%</b>	399.2-488.0
<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 5%</b>	439.4-485.7	<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 5%</b>	436.5-482.5	<b>Rango peso promedio <math>\pm</math> 5%</b>	421.4-465.8

Los resultados del ensayo de contenido se muestran en la tabla 15. Las tres formulaciones cumplieron con el criterio de aceptación establecido para el metoprolol succinato en esta forma farmacéutica (FEUM, 2018).

Tabla 15.  
Ensayo del contenido

Formulación	Contenido (%)	CV (%)	DS	Criterio de aceptación (90-110%)
<b>A</b>	107.72	3.19	3.44	Cumple
<b>B</b>	106.70	4.32	4.61	Cumple
<b>C</b>	101.37	1.09	1.08	Cumple

Las tabletas núcleo A, B y C cumplieron con todas las pruebas anteriores por lo que se procedió a realizar el ensayo de uniformidad de dosis. En la tabla 16 se muestran los resultados correspondientes a esta prueba, que se realizó de acuerdo con lo establecido en la FEUM, si el comprimido tiene un peso mayor a 250 mg y contiene el principio activo en proporción mayor al 25% de la formulación se procede a realizar la uniformidad de dosis de 10 comprimidos de forma individual. El criterio de aceptación es que la dosis debe estar entre 90 y 110% de lo establecido por núcleo (50 mg). Por lo que las tres formulaciones cumplen con este requerimiento.

Tabla 16.  
Uniformidad de dosis

Formulación	Promedio contenido (%) n=10	% mayor	% menor	CV (%)	DS
<b>A</b>	103.11	106.82	98.12	3.55	3.66
<b>B</b>	106.72	108.59	104.19	1.33	1.42
<b>C</b>	101.72	105.46	96.81	3.03	3.09

### 3.7 Recubrimiento

En la figura 14 se muestra la solución de recubrimiento, se puede apreciar la turbidez de esta, debido a la presencia del sorbitol que es insoluble en acetona.

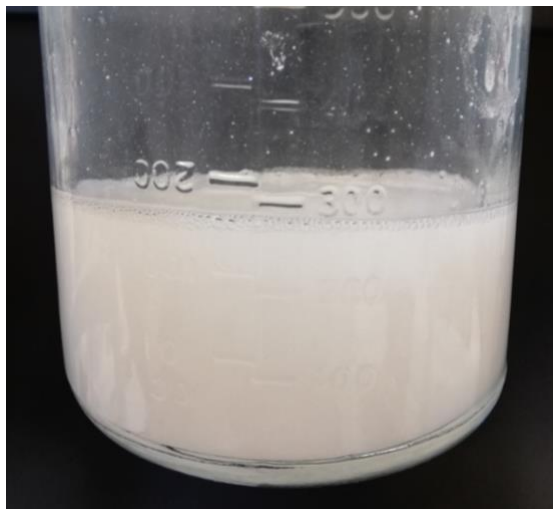


Figura 14. Solución de recubrimiento

En la figura 15 se presentan una tableta núcleo antes (izquierda) y después de recubrir (derecha), se ve que después de aplicar el recubrimiento las tabletas presentan mayor brillo y una superficie rugosa, debido a la presencia de sorbitol en el recubrimiento.





Figura 15. Tableta núcleo antes y después de recubrir

En la tabla 17 se muestran de manera resumida los resultados de las nueve formulaciones propuestas al inicio.

Tabla 17.  
Pesos y espesor de diferentes formulaciones

Formulación	Ganancia de peso	Peso promedio inicial (mg) (n=20)	Peso promedio final (mg) (n=20)	Espesor $\pm$ DS (mm) (n=20)	CV (%)
<b>A1</b>	5%	466.1	489.6	4.05 $\pm$ 0.06	1.51
<b>A2</b>	10%	464.3	510.1	4.29 $\pm$ 0.06	1.50
<b>A3</b>	10%	461.5	507.6	4.45 $\pm$ 0.05	1.15
<b>B1</b>	5%	450.4	472.9	3.36 $\pm$ 0.04	1.20
<b>B2</b>	10%	459.0	506.7	4.28 $\pm$ 0.05	1.29
<b>B3</b>	10%	459.1	505.9	4.35 $\pm$ 0.05	1.25
<b>C1</b>	5%	444.0	466.3	3.32 $\pm$ 0.04	1.26
<b>C2</b>	10%	444.3	488.1	4.05 $\pm$ 0.04	1.09
<b>C3</b>	10%	445.8	491.6	4.24 $\pm$ 0.05	1.25

### **3.8 Estudios de liberación *in vitro***

Se llevaron a cabo los perfiles de disolución de las nueve formulaciones propuestas, en la figura 16 se muestran las liberaciones de A1, B1 y C1 respectivamente. En el eje “y” se grafica el porcentaje de MS liberado y en el eje “x” los tiempos de cada muestreo. Para estas tres formulaciones el ensayo se hizo por triplicado.

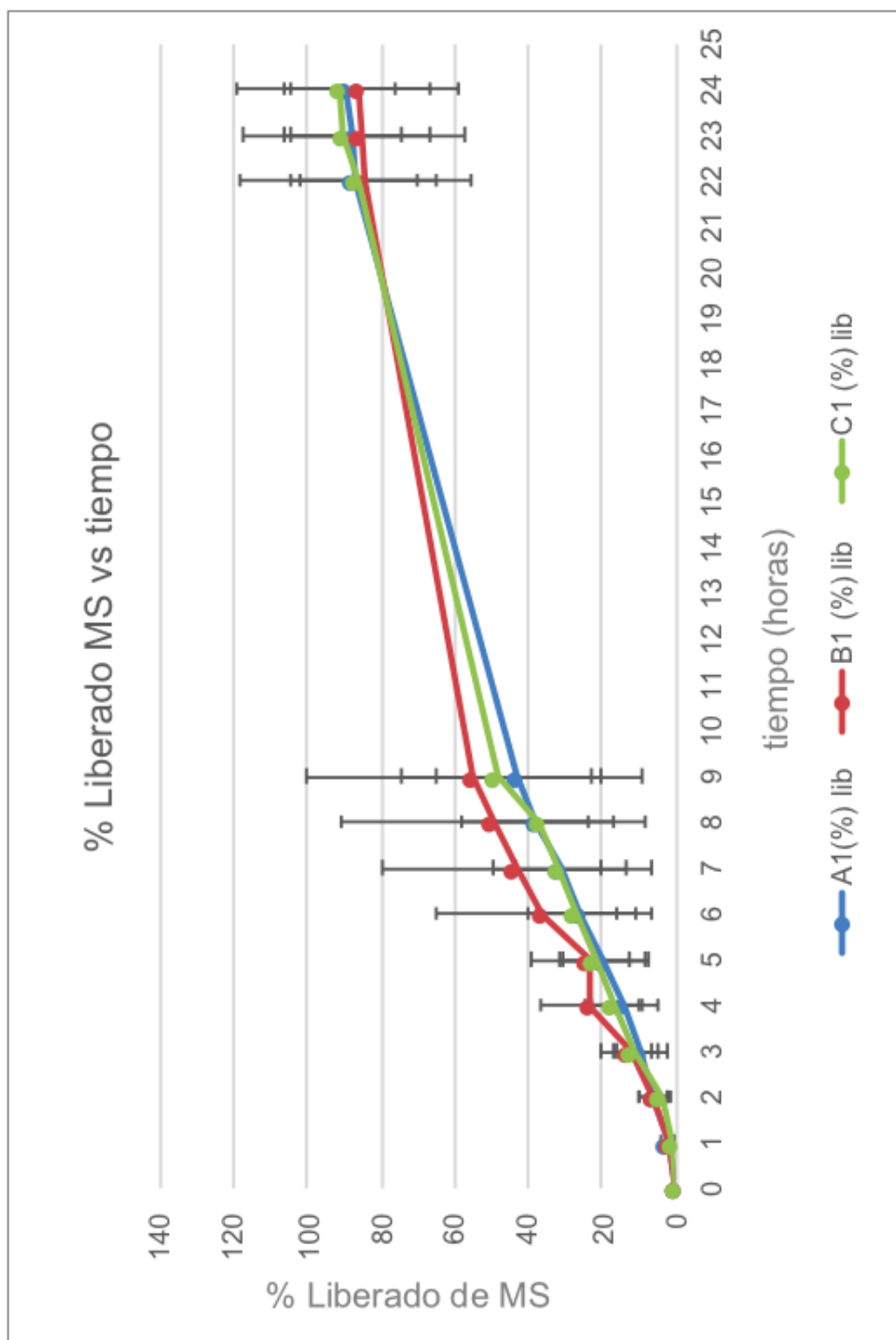


Figura 16. Perfil de liberación de formulación A1, B1 y C1 (n=3)

En la figura 17 se presentan las tres unidades de prueba de cada formulación después de 24 horas en disolución, cabe destacarse que casi todas las unidades de prueba sufrieron rompimiento de la membrana de recubrimiento.

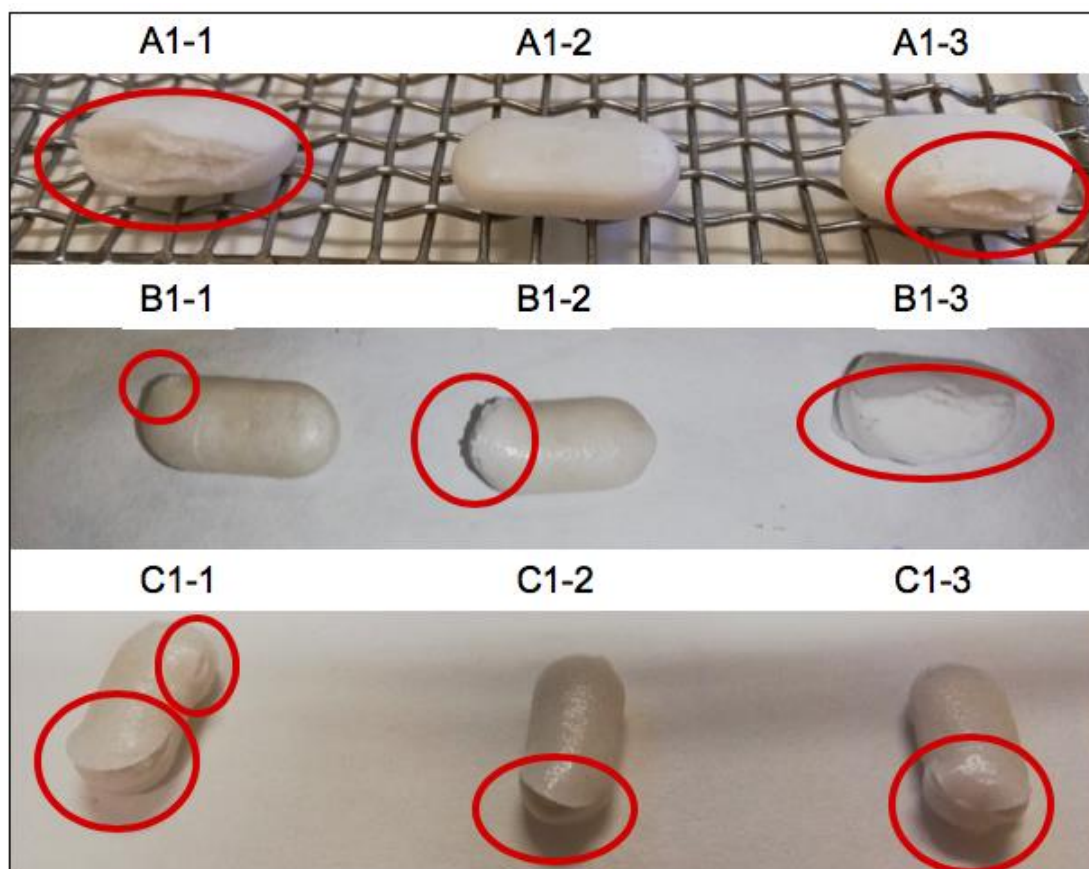


Figura 17. Unidades de prueba (A1, B1, C1) tras 24 h en disolución

En la figura 18 se muestran los perfiles de liberación de las formulaciones A2, B2 y C2. En el eje “y” se grafica el porcentaje de MS liberado y en el eje “x” los tiempos de cada muestreo. Se logró la liberación del 51.33% de MS para A2, 44.06% para B2 y 40.93% para C2.

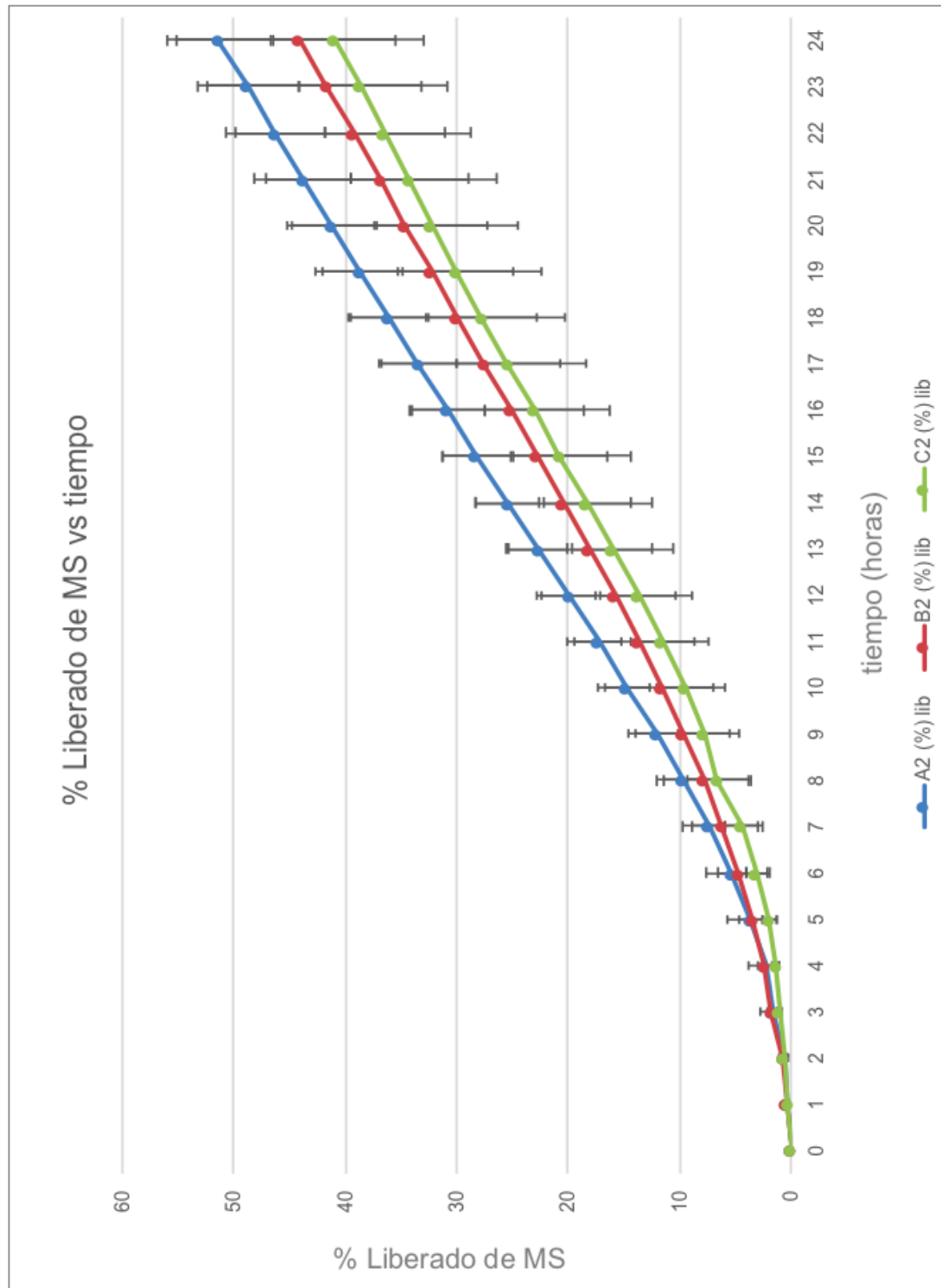


Figura 18. Perfiles de liberación de formulación A2, B2 y C2 (n=6)

En la figura 19 se muestran tres unidades de prueba de cada formulación después de 24 horas en disolución. Se puede distinguir que ninguna de ellas sufrió rupturas en el recubrimiento. Por otra parte, en la figura 20 se presenta una BOPC antes del ensayo de disolución y después de 24 horas. Se logra apreciar el hinchamiento que sufrieron por la entrada de agua al núcleo.

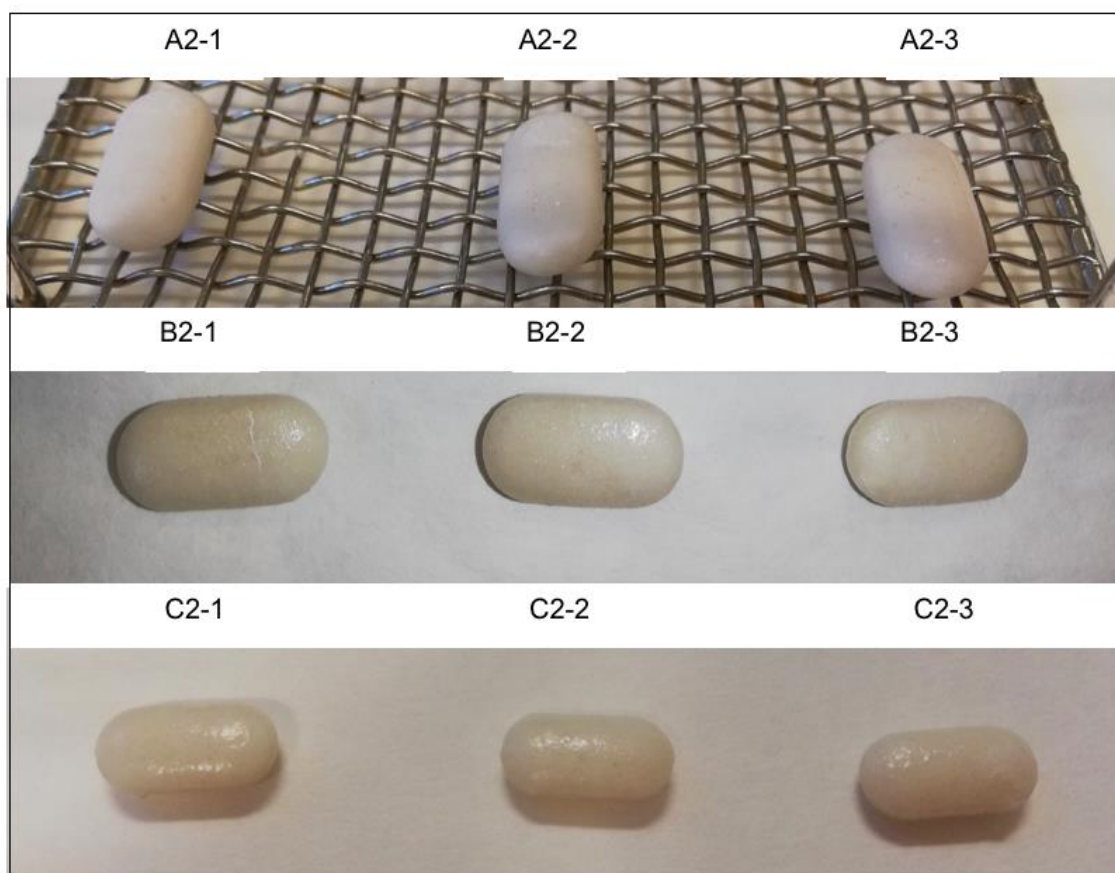


Figura 19. Unidades de prueba (A2, B2, C2) tras 24 h en disolución

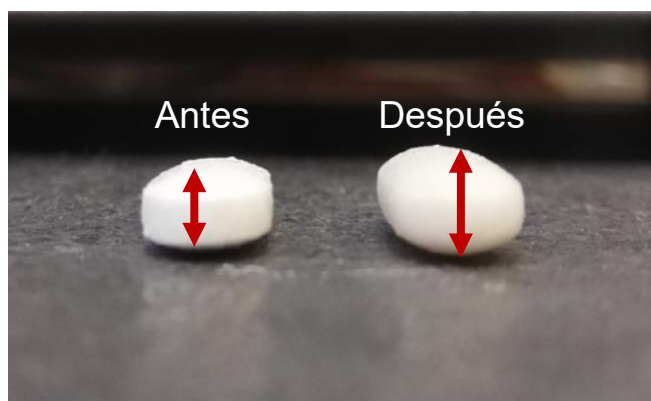


Figura 20. BOPC antes y después del ensayo de liberación

En la figura 21 se muestran los perfiles de liberación de las formulaciones A3, B3 y C3. En el eje “y” se grafica el porcentaje de MS liberado y en el eje “x” los tiempos de cada muestreo. Se aprecia que se logró la liberación del 81.82% de MS para A3, 89.05% para B3 y 90.89% para C3.

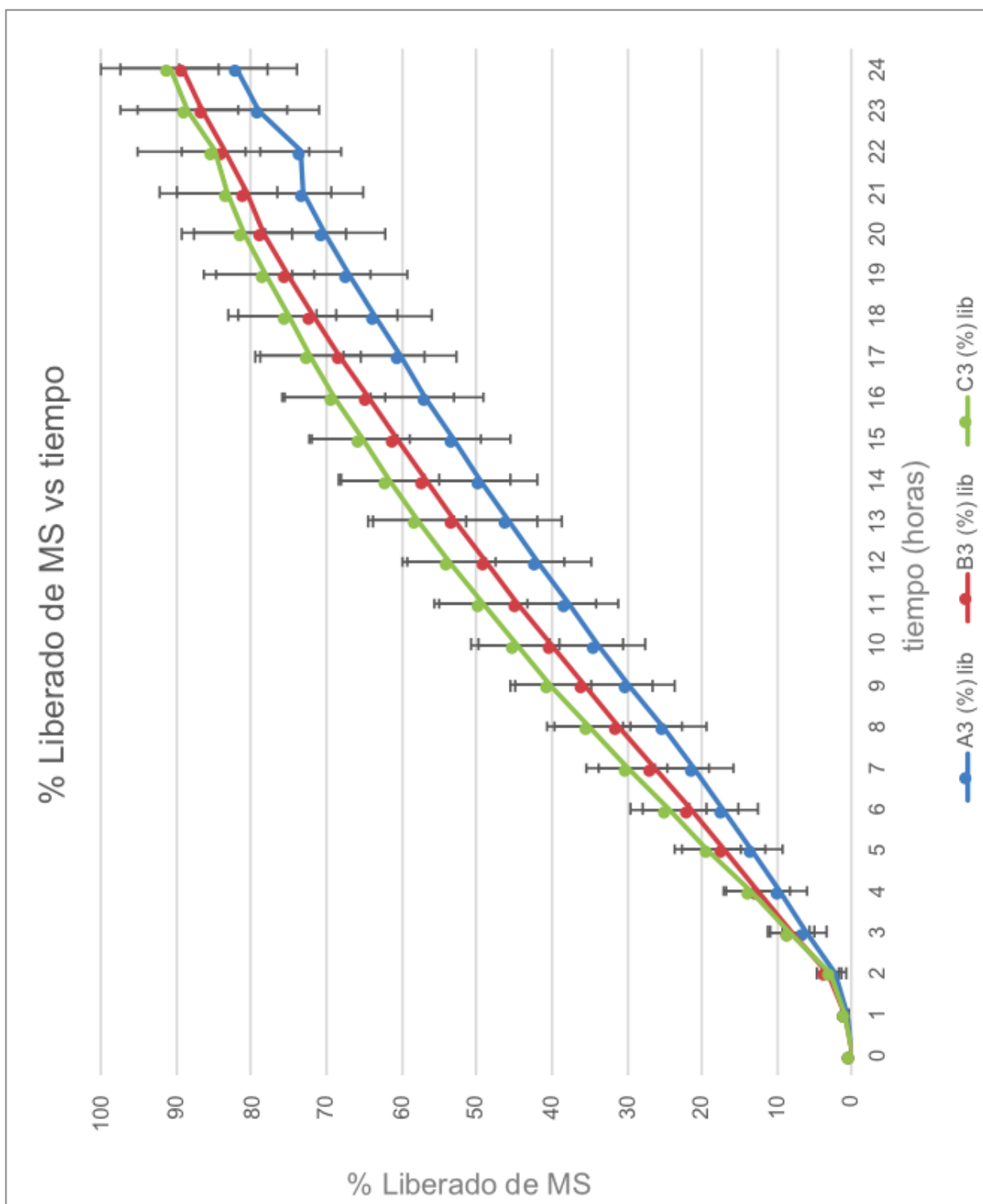


Figura 21. Perfiles de liberación de formulación A3, B3 y C3 (n=6)



En la figura 22 se presentan las seis unidades de prueba de A3, B3 y C3 después de 24 horas de prueba de disolución, se marcan encerrados en rojo los sitios donde el recubrimiento de las BOPC sufrió ruptura.

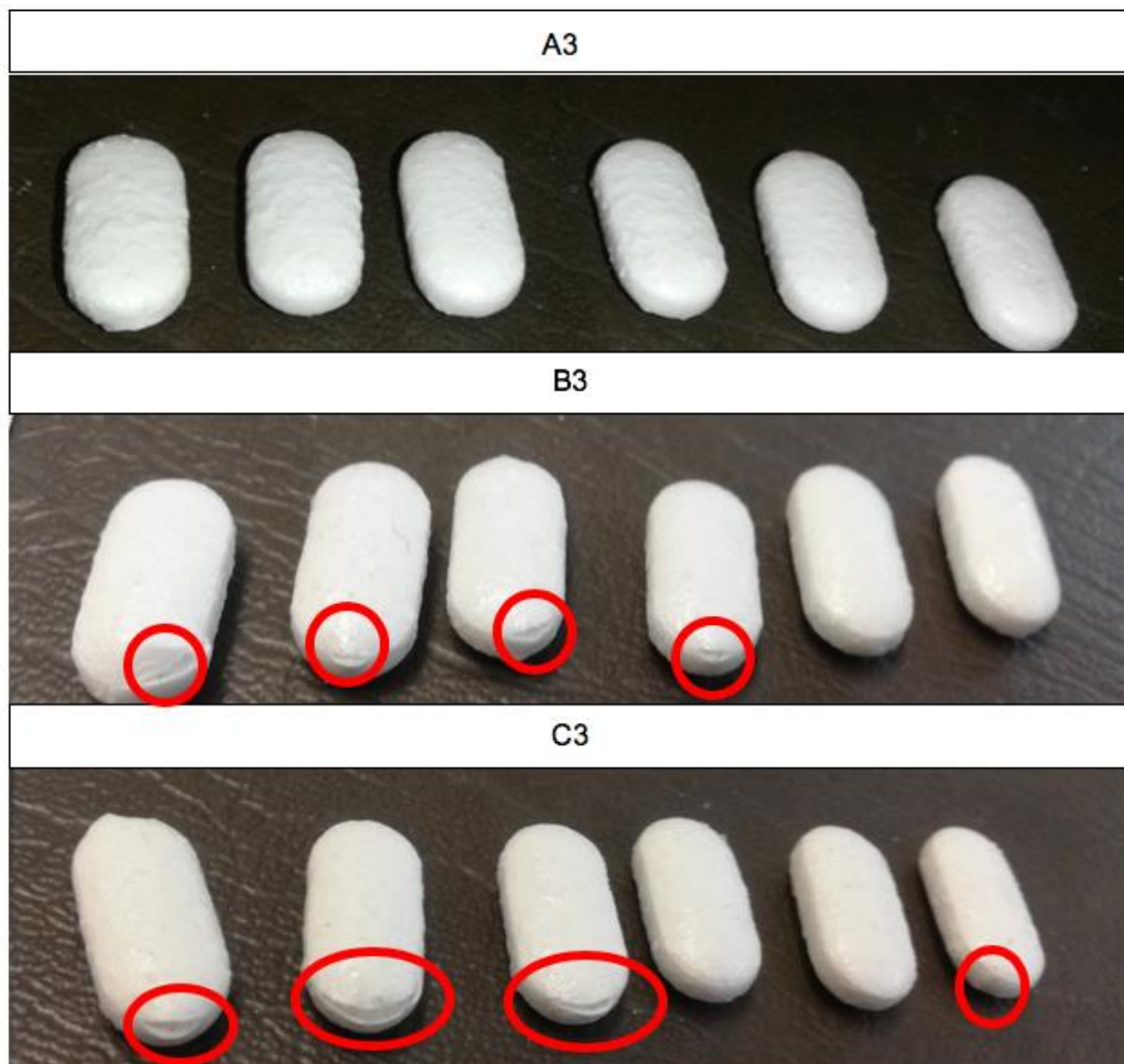


Figura 22. Unidades de prueba (A3, B3, C3) tras 24 h en disolución

En la figura 23 se presenta el análisis de varianza de un factor para los datos obtenidos de porcentaje liberado de MS de las formulaciones A3, B3 y C3; donde la hipótesis nula del análisis estadístico es que la liberación es igual para las tres formulaciones y la hipótesis alterna que es diferente. *F calculada* fue menor que *F crítica* y la *Probabilidad* fue mayor al valor de  $\alpha$  (0.05) por lo que se acepta la hipótesis nula; así se determina que no existe diferencia entre la liberación de las formulaciones A3, B3 y C3 a este nivel de significancia.

Análisis de varianza de un factor						
RESUMEN						
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
A3	25	1012.96439	40.5185756	718.026516		
B3	25	1159.22149	46.3688598	858.649022		
C3	25	1230.72985	49.229194	904.624409		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	985.685077	2	492.842539	0.59586815	0.55377848	3.12390745
Dentro de los	59551.1987	72	827.099982			
Total	60536.8838	74				

Figura 23. Análisis de varianza A3, B3 y C3 a  $\alpha$  de 0.05

Usando la formulación A3 que no presentó rompimiento de membrana, se procedió a realizar pruebas a diferentes velocidades de agitación y diferente concentración de sales en el medio de disolución para observar el efecto de estas variables sobre la liberación de principio activo y confirmar que el proceso de liberación corresponde al de los sistemas osmóticos. Cada variable se probó

usando tres unidades de prueba, y los resultados se compararon por medio de análisis de varianza de una variable.

La figura 24 presenta los perfiles de liberación de la formulación A3 bajo diferentes velocidades de agitación. En el eje “y” se grafica el porcentaje de MS liberado y en el eje “x” los tiempos de cada muestreo. Se aprecia que se logró la liberación del 77.08% de MS a 50 rpm, del 81.82% a 100 rpm y del 88.28% a 150 rpm.

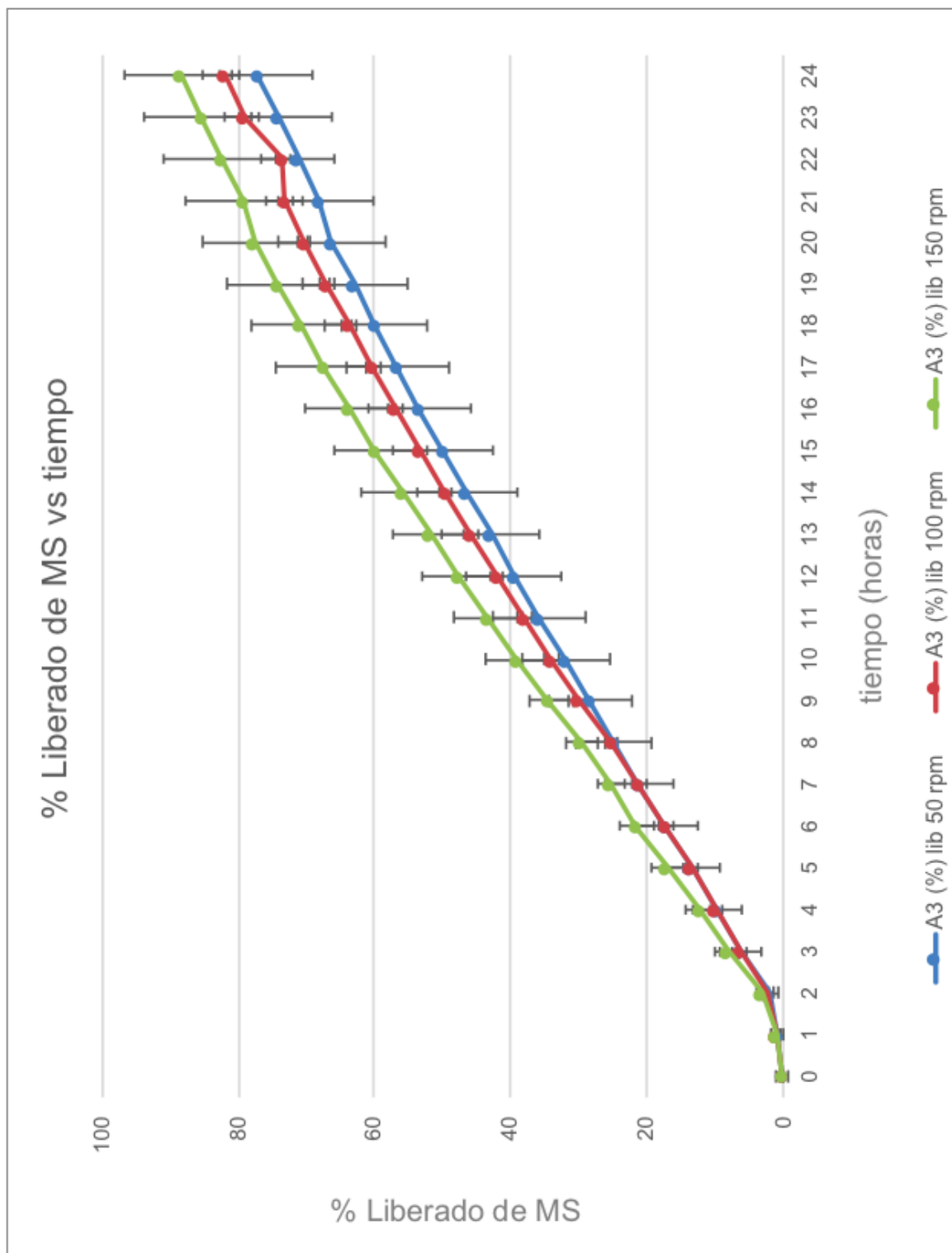


Figura 24. Liberación de A3 a diferentes velocidades de agitación

En la figura 25 se muestra el análisis de varianza de un factor realizado para los datos que se obtuvieron de probar la liberación de MS a partir de A3 a diferentes velocidades de agitación. La hipótesis nula planteada para el análisis estadístico es que la liberación es igual para las tres diferentes velocidades de agitación empleadas y la hipótesis alterna que es diferente.  $F_{calculada}$  fue menor que  $F_{crítica}$  y la *Probabilidad* fue mayor al valor de  $\alpha$  (0.05) por lo que se acepta la hipótesis nula; estableciendo que no existe diferencia significativa entre la liberación de la formulación A3 bajo las diferentes velocidades de agitación probadas.

Análisis de varianza de un factor							
RESUMEN							
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza			
50 rpm	25	958.13	38.3252	630.0382562			
100 rpm	25	1012.964391	40.51857563	718.0265161			
150 rpm	25	1137.280345	45.49121379	840.8502637			
ANÁLISIS DE VARIANZA							
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F	
Entre grupos	674.0815052	2	337.0407526	0.461928508	0.631921542	3.123907449	
Dentro de los	52533.96087	72	729.6383454				
Total	53208.04237	74					

Figura 25. Análisis de varianza 50 rpm, 100 rpm y 150 rpm a  $\alpha$  de 0.05

En la figura 26 se muestran los perfiles de liberación de la formulación A3 en medios de disolución con diferentes concentraciones de NaCl. En el eje “y” se grafica el porcentaje de MS liberado y en el eje “x” los tiempos de cada muestreo. Se logró la liberación del 81.82% de MS en el medio sin NaCl, 67.58% en el medio 1 M de NaCl y 56.19% en el medio 2 M de NaCl.

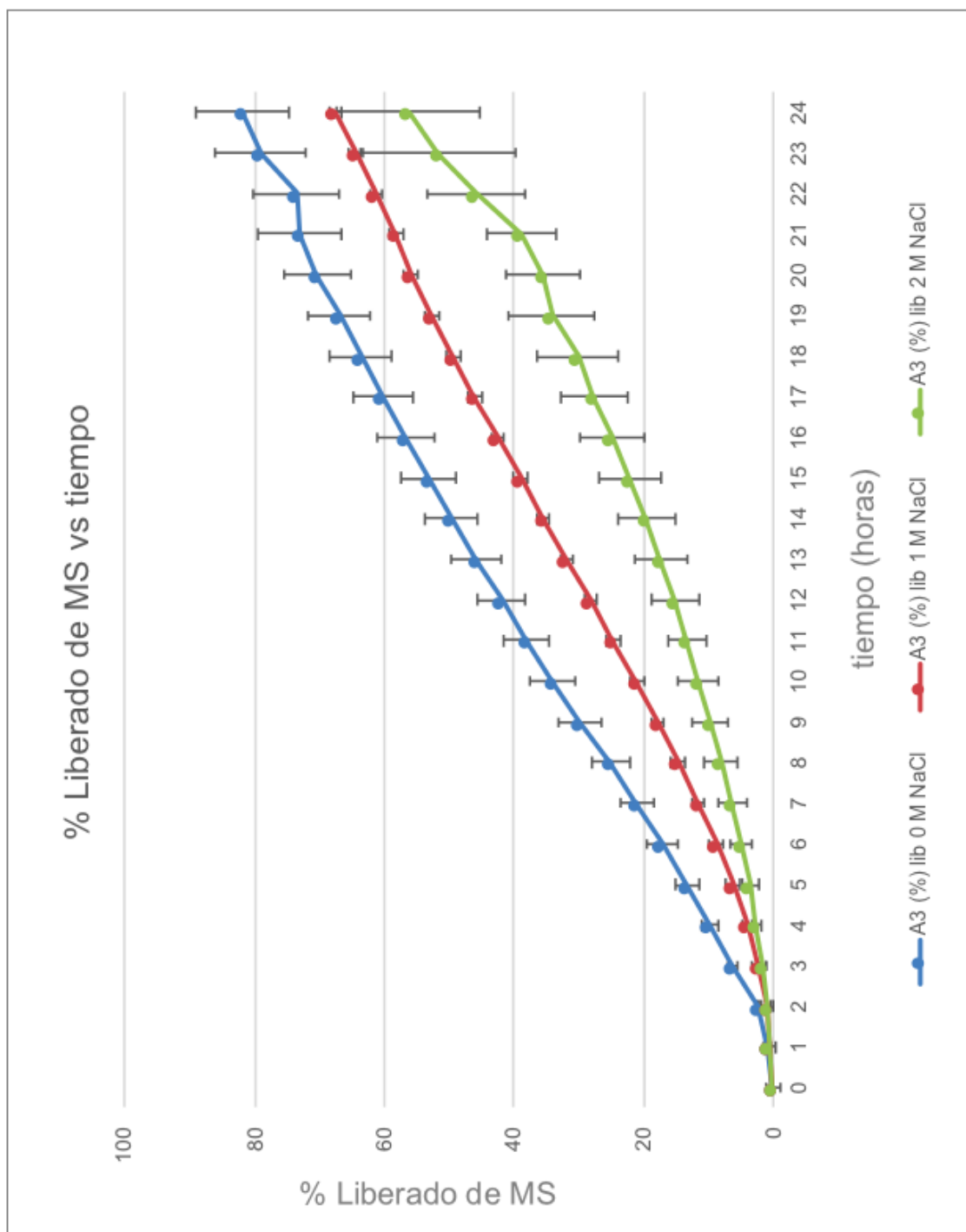


Figura 26. A3 en medios con diferente concentración de NaCl

La figura 27 presenta el análisis de varianza de un factor realizado para los datos que se obtuvieron de probar la liberación de MS a partir de A3 en medios con diferentes concentraciones de NaCl, para demostrar el efecto osmótico. Se planteó como hipótesis nula que la liberación es igual para las tres concentraciones empleadas y la hipótesis alterna que es diferente. *F calculada* fue mayor que *F crítica* y la *Probabilidad* fue menor al valor de  $\alpha$  (0.05) por lo que se rechaza la hipótesis nula. Esto permite establecer que sí existe diferencia significativa entre la liberación de la formulación A3 en las diferentes concentraciones de NaCl probadas.

Análisis de varianza de un factor						
RESUMEN						
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
0M NaCl	25	1012.96439	40.5185756	718.026516		
1M NaCl	25	744.419944	29.7767977	515.713343		
2M NaCl	25	481.38709	19.2554836	283.856301		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5651.69106	2	2825.84553	5.58616107	0.00555561	3.12390745
Dentro de los grupos	36422.30783	72	505.865387			
Total	42073.99889	74				

Figura 27. ANOVA 0 M NaCl, 1 M NaCl y 2 M NaCl a  $\alpha$  de 0.05

### 3.9 Cinética de liberación

Los datos de las pruebas de disolución de cada formulación se ajustaron por regresión lineal a los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas. En la tabla 18 se muestran los coeficientes de correlación ( $R_2$ ) de cada formulación para cada modelo de liberación probado, y en la última columna se especifica el modelo que mostró mejor ajuste.

Tabla 18.  
Datos cinéticos de metoprolol succinato

Formulación	Modelo				Cinética de liberación
	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer- Peppas	
	Valor de R <sub>2</sub>				
A1	0.9891	0.9867	0.9458	0.9823	Orden cero
B1	0.9246	0.9948	0.9536	0.9069	Primer orden
C1	0.9816	0.9826	0.9441	0.9291	Primer orden
A2	0.9833	0.9616	0.8548	0.9763	Orden cero
B2	0.9848	0.9747	0.8586	0.9798	Orden cero
C2	0.9875	0.9761	0.8566	0.9163	Orden cero
A3	0.9962	0.9650	0.9303	0.9797	Orden cero
B3	0.9940	0.9571	0.9439	0.9722	Orden cero
C3	0.9847	0.9665	0.9537	0.9555	Orden cero



## **CAPÍTULO IV**

### **4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

#### **4.1 Análisis de materia prima**

A pesar de que los excipientes son farmacológicamente inertes, pueden interactuar con el fármaco alterando la estabilidad o afectando las propiedades organolépticas del producto por lo que es necesario seleccionarlos de manera cuidadosa. Una técnica analítica para determinar la existencia de estas interacciones es la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier que da indicios sobre las interacciones intermoleculares potenciales (Patel et al., 2015). Del empleo de esta técnica sobre la materia prima se obtuvo el espectro de infrarrojo del metoprolol, que mostró bandas similares a las reportadas por Matur et al. en 2015. En la tabla 19 se resumen de forma comparativa los resultados de estos autores y los obtenidos en este estudio (cabe mencionarse que Matur et al. solo obtuvieron las señales de 2000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ ).

Tabla 19.  
Comparación de señales de infrarrojo para metoprolol succinato

Grupo funcional	Longitud de onda (cm <sup>-1</sup> ) Matur et al., 2015	Longitud de onda (cm <sup>-1</sup> ) Este estudio
<b>f(N-H)</b>	1563	1550
<b>s(C=C)</b>	1516	1510
<b>s(C-O)</b>	1241	1240
<b>s(C-O-C)</b>	1114	1110

Estas bandas características del metoprolol succinato, que corresponden a los grupos funcionales de la molécula se lograron observar en todas las mezclas binarias del metoprolol succinato con los excipientes elegidos (figuras 7 y 8), excepto en la mezcla con estearato de magnesio, donde la banda a 1550 cm<sup>-1</sup>, correspondiente a la flexión N-H, desapareció (figura 8c). Este resultado podría indicar que existe una interacción entre el estearato de magnesio y el metoprolol cuando se encuentran en relación 1:1. Sin embargo, al no ser esta la relación real a la que se encontrarían en la formulación, se decidió obtener los espectros de las tres formulaciones propuestas, usando las proporciones reales de excipientes y fármaco para corroborar si en esta proporción seguía desapareciendo la banda de flexión N-H del MS (figura 9), obteniéndose un espectro infrarrojo que presenta todas las bandas características de los grupos funcionales del fármaco. Además se obtuvo un espectro usando la proporción real de MS y estearato de magnesio (figura 10) en el cual se mantuvieron todas las bandas de los grupos funcionales del fármaco y del estearato de magnesio, con lo cual puede corroborarse que a las proporciones empleadas de los excipientes, no existe interacción entre estos

y el metoprolol succinato, por lo que su uso es adecuado para la obtención de las formulaciones propuestas.

## **4.2 Formulaciones**

Las formulaciones se diseñaron basándose en referencias bibliográficas buscando lograr una liberación de orden cero de metoprolol succinato. Para la elaboración de las bombas osmóticas de porosidad controlada se empleó la cantidad fija de 50 mg de MS por tableta núcleo, así como la cantidad fija de 150 mg de agente osmótico, es decir una relación de principio activo-agente osmótico 1:3, variando la naturaleza del agente osmótico a emplear. Se eligieron tres diferentes agentes osmóticos, cada uno con diferentes valores de presión osmótica máxima en solución saturada: manitol (baja), manitol-sacarosa (media), fructosa (alta). Esto con el fin de probar si existe influencia de la presión osmótica generada por el agente osmótico en el núcleo sobre la liberación de MS. La relación que se eligió de principio activo-agente osmótico se basó en lo reportado en artículos donde se formularon BOPC de otros principios activos con agentes osmóticos de tipo carbohidratos. En 2013, Upadhyay y cols. usaron manitol y lactosa en diversas proporciones como agentes osmóticos para BOPC de clorhidrato de metilfenidato, empleando una relación principio activo-agente osmótico de 1:5.5, obteniendo núcleos de 120 mg de peso. En 2016, Syed y cols. probaron el uso de la mezcla lactosa-fructosa 1:1 como agente osmótico para

BOPC de atenolol, la dosis de éste era de 50 mg. Se probaron relaciones principio activo-agente osmótico 1:2, 1:1.25 y 1:3, obteniéndose núcleos de 250 mg (Syed et al., 2016). Tomando como base estos antecedentes, se propuso la relación 1:3 de metoprolol succinato y cada agente osmótico seleccionado, obteniendo núcleos de 450 mg de peso.

### **4.3 Pruebas farmacotécnicas**

El método empleado para la obtención de tabletas núcleo fue el de compresión directa. Uno de los componentes de la mezcla de excipientes que actuó beneficiando la compresión directa fue la celulosa microcristalina, que además de servir como diluyente actúa como aglutinante en seco, al promover la compactabilidad de la mezcla de polvos (Thoorens et al., 2014). Esta propiedad ayudó a que la variación de peso de las tabletas núcleo obtenidas de cada formulación cumpliera con lo especificado por la farmacopea, a pesar de que el flujo de la mezcla de polvos no haya sido excelente en todos los casos. Otro aspecto importante de la celulosa microcristalina es que los grupos oxhidrilo libres que posee, sirven como sitios para la unión a los recubrimientos celulósicos como el acetato de celulosa; esto ayuda a mejorar la adhesión del recubrimiento a los núcleos de tableta (Thoorens et al., 2014).

Por otra parte, la povidona K-30 es usada como aglutinante y retardador de la liberación en formulaciones que se obtienen por compresión directa (Kasperek et al., 2016), esta sustancia ayudó a que los tiempos de desintegración de los núcleos fueran prolongados. Esta es una característica deseada, al tratarse de una formulación que busca la liberación prolongada del principio activo. Además, se sabe que la povidona K-30 tiene un efecto sobre los índices de friabilidad de las tabletas. A mayor concentración de este aglutinante, menores son los índices de friabilidad (Okoye et al., 2009), por lo que su uso en las formulaciones de este estudio explica los bajos índices de friabilidad que presentaron los lotes de tabletas núcleo. La prueba de friabilidad simula las condiciones a las que se expondrá el producto durante el proceso de recubrimiento, por lo que bajos índices de friabilidad son deseables para las formulaciones a recubrir (Gryczová et al., 2009).

#### **4.4 Recubrimiento**

La técnica de recubrimiento empleada fue por inmersión de las tabletas en la solución de recubrimiento que contenía acetato de celulosa, dibutil ftalato y sorbitol. Previo a la definición de esta técnica, se probó el uso de una paila común para mantener las tabletas en movimiento de cascada mientras con una pistola se rociaba la solución de recubrimiento, alternando con tiempos de secado. Sin embargo, se presentaron numerosos problemas con esta técnica, algunos de los cuales se enlistan a continuación:

- Poca ganancia de peso tras largos tiempos de operación
- “*Sticking*” de las tabletas (se presenta en la figura 28).
- Formación de grumos que tapaban el orificio de salida de la pistola, evitando la salida de la solución de recubrimiento



Figura 28. “*Sticking*” de formulaciones recubiertas en paila

Como puede observarse en la figura 28, el “*sticking*” ocurrió de diversas maneras y fue resultado de la geometría de las tabletas, que permite que se adhieran entre sí con mucha facilidad. Se hicieron intentos por prolongar el proceso de secado y disminuir la carga de solución que se rociaba para evitar este problema, sin embargo, la ganancia de peso seguía sin lograrse y el “*sticking*” seguía presentándose. Para evitar este problema sería necesario probar usando comprimidos redondos, que al no presentar vértices, las zonas presentarían menor adhesión. Al no contar con la opción de cambiar la geometría de las tabletas se intentó con el uso de una técnica alternativa, recubrimiento por inmersión (descrita en la sección 2.4.7), misma que permitió ganar el peso deseado de manera considerablemente más rápida y se evitó el “*sticking*” de las formulaciones, obteniéndose comprimidos recubiertos de forma homogénea.

En 2013, Upadhyay y cols. emplearon la técnica por inmersión para recubrir tabletas núcleo de clorhidrato de metilfenidato. La solución de recubrimiento se preparó con acetato de celulosa en acetona con PEG400 como plastificante, y se agitó en agitador magnético. Las formulaciones se introdujeron en la solución usando unas pinzas y se secaron a temperatura ambiente por 15 minutos. Se repitió el procedimiento hasta alcanzar las ganancias de peso deseadas. Por otra parte, Kumar y cols. en 2017, emplearon esta misma técnica para recubrir las BOPC de aceclofenaco formuladas en su estudio. Donde la membrana se compuso de etil celulosa en acetona, se usó PVP como plastificante, estos se mezclaron en agitador mecánico y el PEG400 que actuó como formador de poros se añadió lentamente a esta mezcla. El procedimiento empleado para las BOPC de MS de este estudio fue similar, aunque se usó una corriente de aire frío para acelerar el proceso de secado. Upadhyay y cols. sometieron sus BOPC a una temperatura de 60 °C en un horno por 30 minutos, y las rotaron ocasionalmente; mientras que Kumar y cols. las secaron a 60 °C por 6 horas antes de seguir con la evaluación; en el presente estudio las BOPC solamente se secaron a temperatura ambiente por 24 horas, rotando ocasionalmente (Upadhyay et al., 2013; Kumar et al., 2017). Al comparar los procedimientos de recubrimiento por inmersión se puede establecer que la técnica empleada como alternativa al recubrimiento en paila, fue adecuada para los fines del estudio ya que se lograron las ganancias de peso deseadas para cada formulación, obteniendo recubrimientos homogéneos y evitando problemas en el proceso, que por el método de paila rotativa no se pudieron solucionar.

#### 4.5 Perfiles de liberación

En los perfiles de A1, B1, C1 (figura 16) se logran ver grandes barras de error entre las unidades de prueba de cada formulación ( $n=3$ ), debido a que el porcentaje de ganancia de peso por recubrimiento del 5% no resistía el ensayo sin romperse. Al verse descontinuada la superficie de recubrimiento, el principio activo podía liberarse rápidamente, perdiéndose el control de la liberación. En la imagen de las unidades de prueba (figura 17), se pueden ver diferencias en el grado de rompimiento de la membrana, que posiblemente hayan repercutido en la cantidad de principio activo liberado de cada unidad a los diferentes tiempos de muestreo. Xu y cols., discuten que el uso excesivo de agente formador de poros lleva a una membrana con demasiada porosidad, que resulta en una liberación no controlada de fármaco (Xu et al., 2011). Se ha reportado que al aumentar las ganancia de peso por recubrimiento, la tasa de liberación de principio activo se ve disminuida (Shahi et al., 2012). En este caso, la ganancia de peso por recubrimiento fue insuficiente para el control de la liberación de MS, como explican Monica y cols. en su estudio, en el que una formulación sufrió rompimiento de membrana a las 14 horas, llevando a la liberación total e incontrolada de venlafaxina (Monica et al., 2017).

En los perfiles de A2, B2, C2 (figura 18) las barras de error son menores. No presentaron rompimiento del recubrimiento en ninguna unidad de prueba (figura



19), probando que el 10% de ganancia de peso permite una liberación controlada por 24 horas aunque a este nivel de formador de poros solo se alcanza a liberar alrededor de 40-50% de MS en los tres casos. Shahi y cols. reportaron que al usar bajas proporciones de agente formador de poros, un sistema de BOPC no logra liberar el 100% de principio activo (Shahi et al., 2012). Por esta razón, se propuso que para las formulaciones A3, B3 y C3 se aumentara la proporción de sorbitol en la membrana, como agente formador de poros.

De la figura 20 se puede apreciar que durante las pruebas de disolución las BOPC captan agua, esto por el proceso de ósmosis al que se ven sometidas. El gradiente de concentración existente entre el núcleo de la BOPC y el medio de disolución genera la entrada de agua del medio a la BOPC, a través de la membrana semipermeable (Monica et al., 2017). La entrada de agua permite la disolución de los excipientes dentro del núcleo, el agente osmótico disuelto genera la fuerza de empuje para que el MS se libere a través de los poros formados por la disolución del sorbitol en la membrana (Sahoo et al., 2015; Monica et al., 2017). Se confirma la integridad del sistema de BOPC, disminuyendo las probabilidades de la liberación completa al reventarse el sistema por fallas en el diseño, como Thakkar y cols. reportaron para las BOPC de tapentadol que formularon (Thakkar et al., 2016).

De las formulaciones A3, B3 y C3 (figura 21) se puede inferir que los mayores porcentajes de liberación obtenidos fueron resultado del aumento de agente formador de poros en la membrana, con respecto a A2, B2 y C2; ya que como

reportan varios autores, la tasa de liberación de principio activo se ve afectada y disminuye al aumentar la ganancia de peso por recubrimiento (Kumaravelrajan et al., 2011; Xu et al., 2011; Ali y Sayed, 2013).

Por otra parte, en la figura 22 se muestra que B3 y C3 presentaron ligeros rompimientos del recubrimiento. Siendo C3 la formulación con mayor número y tamaño de rupturas. Estos resultados correlacionan con los porcentajes de liberación de MS, que fueron en orden de menor a mayor: A3, B3, C3. Estas diferencias podrían estar dadas por la fuerza osmótica generada en el núcleo por los agentes osmóticos. La formulación A3 lleva manitol (38 atm), de baja presión osmótica en solución saturada; B3 lleva manitol-sacarosa de mediana presión osmótica (170 atm) y C3 lleva fructosa de alta presión osmótica (355 atm). De modo que pudiese existir una relación entre la presión osmótica generada por cada tipo de agente osmótico y la liberación de MS; siendo que a mayor presión ejercida por el agente osmótico, mayor sería la fuerza generada e incluso pudiera llevar a rompimiento de la membrana. Tal como señalan Kumar y cols., en cuyo estudio probaron cloruro de sodio y cloruro de potasio como agentes osmóticos. La presión osmótica generada por NaCl es de 365 atm, mientras que para KCl es 245 atm. Las diferencias obtenidas en las tasas de liberación de las formulaciones las atribuyen a que el cloruro de sodio produce un gradiente osmótico mayor, permitiendo una liberación de fármaco más rápida. Los autores proponen la adición de agentes osmóticos de mayor fuerza osmótica a los núcleos para incrementar la liberación del principio activo (Kumar et al., 2017). A pesar de esto, al realizarse el análisis de varianza de un factor para estos datos,

presentado en la figura 23, se obtuvo que no existe una diferencia significativa entre la liberación de las tres formulaciones, por lo que se puede establecer que el tipo de agente osmótico no influyó significativamente sobre la liberación de MS. Se eligió A3 como la mejor formulación debido a que ninguna unidad de prueba presentó rompimiento de membrana.

La liberación desde las BOPC no depende de las condiciones fisiológicas (Ajay-Babu et al., 2010), para probar esto se cambió la velocidad de agitación a las que se sometieron las BOPC. En la figura 24 se presenta la liberación de MS desde A3 a diferentes velocidades de agitación. Del análisis de varianza mostrado en la figura 25, se obtuvieron resultados con diferencias no significativas a las tres velocidades probadas (50, 100 y 150 rpm), indicando que la liberación de MS es independiente de la velocidad de agitación a la que se someten las BOPC y se puede inferir que será independiente de las condiciones hidrodinámicas del sitio de absorción; concordando con lo reportado por Verma y Garg en 2004 y por Ali y Sayed en 2013, que evaluaron la liberación de glipzida y ketorolaco respectivamente, a las mismas velocidades de agitación que en este estudio y obtuvieron liberaciones estadísticamente iguales (Verma y Garg, 2004; Ali y Sayed, 2013).

Uno de los mecanismos que contribuye a la liberación del principio activo desde una BOPC es la liberación dada por mecanismo de presión osmótica (Thakkar et al., 2016). El mecanismo general de liberación desde sistemas osmóticos involucra la difusión de fluido gastrointestinal a través de la membrana

semipermeable a una tasa controlada, causando la disolución del agente osmótico y de los otros componentes en el núcleo. Conforme se disuelven estas moléculas se aumenta la presión osmótica dentro del núcleo. Para disminuir la presión osmótica dentro de la membrana, se emite la solución saturada del principio activo a través de los poros en la membrana (Thakkar et al., 2016; Monica et al., 2017).

Para demostrar el papel de la presión osmótica sobre la liberación de metoprolol, se sometió a la formulación A3 a un estudio de liberación *in vitro* en medio de disolución con diferentes concentraciones de NaCl (1 M y 2 M) y se compararon con la liberación obtenida en medio sin NaCl. Como se muestra en la figura 27, existe diferencia significativa en la liberación de MS en medios de disolución con diferentes concentraciones de sal. A mayor concentración de NaCl, menor fue la liberación de principio activo. Conforme se aumenta la concentración de NaCl en el medio de disolución, la diferencia de presiones osmóticas entre el núcleo y el medio disminuye; lo que lleva a una disminución en la tasa de liberación de principio activo desde el sistema de BOPC (Kumaravelrajan et al., 2011; Upadhyay et al., 2013; Thakkar et al., 2016). Esto confirma que el mecanismo de liberación está dado por la presión osmótica, al igual que ha sido reportado por diversos investigadores que han trabajado con BOPC y realizado estas pruebas para determinar cómo la presión osmótica del medio influye en la liberación de principio activo (Verma y Garg, 2004; Kumaravelrajan et al., 2011; Ali y Sayed, 2013; Upadhyay et al., 2013; Thakkar et al., 2016; y Monica et al., 2017) En realidad, la presión osmótica en el sistema de BOPC suele ser significativamente

mayor que la presión osmótica de los fluidos biológicos, por lo que este parámetro puede no ser importante para entender el funcionamiento de las BOPC *in vivo* (Monica et al., 2017).

#### 4.6 Cinética de liberación

El ajuste a cinética de orden cero de las formulaciones A2, B2, C2, A3, B3 y C3, indica que la liberación del principio activo es controlada por un mecanismo de liberación independiente de la concentración. El recubrimiento de estas formulaciones se comportó como una membrana semipermeable verdadera, resultando en una liberación de orden cero a través de los poros formados por la presencia del agente formador de poros, bajo el control del gradiente de presión osmótica a través de la membrana (Ali y Sayed, 2013; Monica et al., 2017). Esto indica que el porcentaje de ganancia de peso de 10% permitió controlar la liberación de MS durante 24 horas.

Las formulaciones B1 y C1 se ajustaron al modelo de primer orden. En este caso la liberación del principio activo se puede representar por la ecuación 14:

$$\frac{dC}{dt} = -K_1 C \quad (14)$$

donde  $K_1$  es la constante de primer orden, expresada en tiempo<sup>-1</sup>. Se puede definir que en los procesos de primer orden, la tasa de liberación es proporcional

a la concentración de fármaco bajo reacción. De manera que a mayor concentración, más rápida la reacción (Gouda et al., 2017). Esto puede explicarse porque el porcentaje de ganancia de peso por recubrimiento de estas formulaciones fue del 5%, e insuficiente para mantener su integridad estructural.

Ali y Sayed obtuvieron los datos cinéticos de 20 formulaciones de BOPC de ketorolaco, 15 de las cuales se ajustaron a cinética de liberación de orden cero. Las cinco restantes mostraron liberaciones de orden uno, como B1 y C1. Las formulaciones que se ajustaron a este modelo cinético fueron las que tenían el recubrimiento con mayor proporción de agente formador de poros, por lo que los resultados se pueden atribuir a la formación de un mayor número de poros y al aumento en el tamaño de los mismos, que llevan a una superficie de liberación grande que deja de controlar la liberación para alcanzar la liberación de orden cero del principio activo (Ali y Sayed, 2013). Esto es algo comparable a lo ocurrido con las BOPC de MS, donde al romperse el recubrimiento, el fármaco pudo salir de la BOPC de manera descontrolada.

## CAPÍTULO V

### 5. CONCLUSIONES

Se elaboraron bombas osmóticas de porosidad controlada de metoprolol succinato por compresión directa, mediante el uso de mezclas con propiedades de flujo aceptables. Además, no se presentaron interacciones entre los excipientes elegidos y el principio activo a las proporciones empleadas para las mezclas. Las formulaciones obtenidas cumplieron con todos los criterios farmacotécnicos y farmacopeicos evaluados. La dureza elevada de las formulaciones correlacionó con los altos tiempos de desintegración y las bajas friabilidades obtenidas para las formulaciones, indicando que la elección de diluyente y aglutinante ejerció su efecto, con el objetivo de obtener formulaciones de liberación prolongada.

La técnica empleada para recubrir los núcleos de tableta puede mejorarse, para lo que se sugiere el uso de un equipo de *dip-coating*, en lugar de realizarlo de manera manual como se hizo en el desarrollo de este trabajo. A pesar de esta

área de oportunidad, los resultados de ganancia de peso fueron aceptables de acuerdo con lo establecido en la FEUM.

La ganancia de peso por recubrimiento de 5% no fue adecuada para lograr una liberación controlada por 24 horas, ya que alrededor de las 3 horas de prueba se empezaban a apreciar rompimientos en la continuidad de la membrana de recubrimiento. Esto afectó negativamente el control de la liberación, resultando en formulaciones que no mostraron liberación del principio activo bajo cinética de orden cero. Sin embargo, para las formulaciones con 10% de ganancia de peso, sí se logró una liberación de orden cero durante las 24 horas del ensayo.

Los agentes osmóticos seleccionados no tuvieron un efecto significativo sobre la liberación del principio activo, a pesar de las diferentes presiones osmóticas que generan en soluciones saturadas. Se determinó que el aumento en el porcentaje de agente formador de poros genera mayores porcentajes de liberación de fármaco. Siendo A3, B3 y C3 las formulaciones que alcanzaron mayores porcentajes de liberación de MS, bajo cinética de liberación de orden cero. Estas últimas formulaciones contaban con un 10% de ganancia de peso y un 5% de formador de poros en el recubrimiento.

Por otra parte, se demostró que la liberación de MS es independiente de la velocidad de agitación a la cual se veían sometidas las BOPC. Esta es una característica que identifica a los sistemas osmóticos. Además, se probó que el mecanismo por el cual se libera el principio activo es dependiente de la diferencia



de presiones osmóticas entre el núcleo y el medio de disolución. Lo que evidencia el papel de la ósmosis sobre la liberación de fármaco desde las BOPC. Por lo cual, se puede establecer que se cumplió la hipótesis planteada.

## **CAPÍTULO VI**

### **6. BIBLIOGRAFÍA**

Ajay-Babu, C.H., Prasada-Rao, M. y Ratna, V. Controlled porosity osmotic pump tablets-an overview. *Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*. 2: 114-126. (2010).

Allen, L. V., Popovich, N.G. y Ansel, H.C. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, Ed. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.

Ali, A. A., y Sayed, O. M. Development and characterization of ketorolac tromethamine osmotic pump tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 23:(3) 275-281. (2013).

Bandelin, F. J. En: Lieberman, H. A., Lachman, L. y Schwartz, J. B. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volume 1. Ed. Marcel Dekker, Inc., EUA, 2002.

Benowitz, N. L. Fármacos Antihipertensivos. En: Katzung, B.G., Masters, S.B. y Trevor, A.J., *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Mc Graw Hill, México, 2013.

Burggraeve, A., Monteyne, T., Vervaet, C., Remon, J. P. y De Beer, T. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 83(1): 2-15. (2013).

Chen, H., Aburub, A. y Sun, C. C. Direct compression tablet containing 99% active-ingredient, a tale of spherical crystallization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (2019).

Drug Information Handbook. Ed. Lexicomp, EUA, 2013-2014.

ENSANUT 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe final de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública.

Eraga, S. O., Arhewoh, M. I., Uhumwangho, M. U. y Iwuagwu, M. A. Characterisation of a novel, multifunctional, co-processed excipient and its effect on release profile of paracetamol from tablets prepared by direct compression. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5(9): 768-772. (2015).

FEUM 2018. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. Duodécima edición. (2018).

Faure, A., York, P. y Rowe, R. C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 52(1): 269-277. (2001).

Gokhale, A. Achieving zero-order release kinetics using multi-step diffusion-based drug delivery. *Pharmaceutical Technology*. 38(5). (2014).

Gouda, R., Baishya, H. y Qing, Z. Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. *Journal of Developing Drugs*. 6(2): 1-8. (2017).

Gryczová, E., Dvoracková, K. y Rabisková, M. Evaluation of pellet friability. *Ceská a Slovenská Farmacie*. 58(1): 1-13. (2009).

Habib, B. A., Abd El Rehim, R. T. y Nour, S. A. Feasibility of optimizing trimetazidine dihydrochloride release from controlled porosity osmotic pump tablets of directly compressed cores. *Journal of Advanced Research*. 5(1): 347–356. (2014).

Haywood, A. y Glass, B. D. Pharmaceutical excipients – where do we begin? Australian Prescriber. 34(4): 112-114. (2011).

Jadhav, A. S., Tarkase, K. N. y Deshpande, A. P. Quantitative determination of metoprolol succinate in bulk and tablet dosage form through comparative study of UV and derivative spectroscopy. Der Pharmacia Lettre. 4(3): 763-767. (2012).

Jivraj, M., Martini, L. G., y Thomson, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharmaceutical Science Technology Today. 3(2): 58-63. (2000).

Jung Cook, H., De Anda Jáuregui, G., Rubio Carrasco, K. y Mayet Cruz, L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 43(3): 67-71. (2012).

Kasperek, R., Zimmer, L., Zun, M., Dwornicka, D., Wojciechowska, K. y Poleszak, E. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 29(2): 71-78. (2016).

Kumar, A., Singh, B.K. y Joshi, D.K. Development of aceclofenac osmotic pump tablet for controlled drug delivery. Indian Drugs. 54(12): 69-71. (2017).

Kumaravelrajan, R., Narayanan, N. y Suba, V. Development and evaluation of controlled porosity osmotic pump for Nifedipine and Metoprolol combination. Lipids in Health and Disease. 10(51): 1-13. (2011).

Ladage D., Schwinger R.H.G. y Brixius, K. Cardio-selective beta-blocker: Pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. Cardiovascular Therapeutics. 31: 76-83. (2013).

Lin, L. y Wong, H. Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models. Pharmaceutics. 9(41): 1-14. (2017).

Lowalekar, R. y Chauhan, L. S. *In-vitro* release kinetics, in-vitro buoyancy studies and *in-vivo* floating behaviour of gastro-retentive tablets of ciprofloxacin and metronidazole. Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences. 3(4): 67-72. (2016).

Matur, M., Mishra, R., Mehta, T., Bhatt, N., Gulati, I. y Dhall, V. Development of controlled porosity osmotic pump of metoprolol succinate: Design, optimization and characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 7(11): 1021-1031. (2015).

Michel, T. y Hoffman, B.B. Treatment of myocardial ischemia and hypertension. En: Brunton, L., Chabner, B. y Knollman, B., Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Ed. Mc Graw Hill, USA, (2017).

Monica, R.P.R., Shilpa, H.J., Swati S.T. y Vaishali, S.K. Design and pharmacodynamic evaluation of optimized microporous osmotic tablet of venlafaxine hydrochloride. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(2): 241-249. (2017).

Okoye, E. I., Onyekweli, A. O., Ohwoavworhwa, F. O. y Kunle, O. O. Comparative study of some mechanical and release properties of paracetamol tablets formulated with cashew tree gum, povidone and gelatin as binders. *African Journal of Biotechnology*. 8(16): 3970-3973. (2009).

Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Recuperado el 26 de noviembre de 2019 de <https://www.who.int/health-topics/hypertension/>. (2019).

Paoli, P., Rossi, P., Macedi, E., Ienco, A., Chelazzi, L., Bartolucci, G. L. y Bruni, B. Similar but different: The case of metoprolol tartrate and succinate salts. *Crystal Growth & Design*. 16(1): 789-799. (2016).

Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., y Patel, C. Drug-excipient compatibility studies: First step for dosage development. *The Pharma Innovation Journal*. 4(5): 14-20. (2015).

Patel, P. M. y Yadav, J. Osmotic controlled drug delivery system: A review. *Pharma Science Monitor*. 9(1): 697-718. (2018).

PubChem. NCBI. Recuperado el 02 de marzo de 2018 de [pubchem.ncbi.nlm.gov/compound/metoprolol#section=Chemical-and-Physical-Properties](https://pubchem.ncbi.nlm.gov/compound/metoprolol#section=Chemical-and-Physical-Properties). (2018).

Quinten, T., Andrews, G. P., De Beer, T., Saerens, L., Bouquet, W., Jones, D. S., Hornsby, P., Remon, J. P. y Vervaet, C. Preparation and evaluation of sustained-release matrix tablets based on metoprolol and an acrylic carrier using injection moulding. *AAPS PharmSciTech.* 13(4): 1197-1211. (2012).

Rajabi-Siahboomi, A.R., Rane, M.S. y Felton, L.A. En: Felton, Linda A., *Oral Modified-Release Drug Delivery Systems*. Remington: Essentials of Pharmaceutics, Ed. Pharmaceutical Press, Londres, (2013).

Rosas-Peralta, M., Arizmendi-Urbe, E. y Borrayo-Sánchez, G. ¿De qué fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. La carga global de los padecimientos cardiovasculares. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 55: 98-103. (2017).

Rowe, R. C., Sheskey, P. J. y Quinn, M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Ed. Pharmaceutical Press, Londres, (2009).

Rudnic, E. M. y Schwartz, J. D. Oral solid dosage forms. In: Troy, D., editor. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins. USA. (2005).

Sahoo, C.K., Sahoo, N.K., Mohan-Rao, S.R., Sudhakar, M. y Satyanarayana, K. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* (2015).

Saseen, J. y Maclaughlin, E. J. Hypertension. En: Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G. y Posey, L. M., *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Ed. Mc Graw Hill. USA, (2017).

Shahi, S.R., Zadbuke, N.S., Gulecha, B., Shivanikar, S.S., Shinde y S.B. Design and development of controlled porosity osmotic tablet of diltiazem hydrochloride. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.* 3(4): 229-235. (2012).

Suresh, P., Sreedhar, I., Vaidhiswaran, R. y Venugopal, A. A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal*. 328(1): 785-815. (2017).

Song, L., He, S., y Ping, Q. Development of a sustained-release microcapsule for delivery of metoprolol succinate. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 13: 2435-2441. (2017).

Syed, S. M., Farooqui, Z., Mohammed, M., Dureshawar, K. y Farooqui, M. Osmotic drug delivery system: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 4(3): 10-20. (2015).

Syed, S.M., Lahoti, S. y Syed, A.A. Controlled porosity osmotic tablet of atenolol: *In-vitro* and *in-vivo* evaluation. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 20: 325-332. (2016).

Thakkar, H.P., Pancholi, N. y Patel, CV. Development and evaluation of a once-daily controlled porosity osmotic pump of tapentadol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*. 17: 1248-1260. (2016).

Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B. y Evrard, B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 473(1): 64-72. (2014).

Upadhyay, K.M., Kathiriya, A.H. y Shah, K.V. Formulation and evaluation of oral controlled porosity osmotic pump tablet of methylphenidate HCl. *Pharma Science Monitor*. 4(3): 20-30. (2013).

Verma, R. J. y Garg, S. Development and evaluation of osmotically controlled oral drug delivery system of glipizide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57(1): 513-525. (2004).

Varma, K. V. Excipients used in the formulation of tablets. *Research and Reviews: Journal of Chemistry*. 5(2): 143-154. (2016).

Xu, W-J., Li, N. y Gao, C-K. Preparation of controlled porosity osmotic pump tablets for salvianolic acid and optimization of the formulation using an artificial neural network method. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1(1): 64-70. (2011).

Yong, W., Jinsong, C., Funing, H., Jianping, Z., Ding, X. y Sheghuang, W. Analysis of risk factors of cardiac metabolic abnormality in patients with hypertension. Biomedical Research. 28(14): 6452-6457. (2017).

Zhao, Y., Xiaoyu, X., Wen, N., Song, R., Meng, Q., Guan, Y., Cheng, S., Cao, D., Dong, Y., Qie, J., Liu, K. y Zhang, Y. A drug carrier for sustained zero-order release of peptide therapeutics. Scientific Reports. 7(5524): 1-9. (2017).



## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Mariana Romero González

Candidata para obtener el Grado de

Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Tesis: DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS OSMÓTICAS  
DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE METOPROLOL SUCCINATO

Campo de Estudio: Desarrollo de Tecnologías Aplicadas a la Biomedicina

Biografía: Nacida en South Bend, Indiana el 18 de febrero de 1994, hija de  
Ricardo Romero Méndez y Elizabeth González Salazar.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, grado  
obtenido Químico Farmacobiólogo en 2016.

Experiencia profesional: Investigación en el Departamento de Biofarmacia de la  
Facultad de Ciencias Químicas, UANL de 2018 a 2020. Químico Analista en  
Laboratorio Carpermor San Luis Potosí en 2017. Prestadora de Servicio Social  
en Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Potosino de Investigación  
Científica y Tecnológica (IPICYT) en 2016. Practicante de verano en Wellman  
Center for Photomedicine at Massachussets General Hospital en 2015.